

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アジルバ錠20mg、同錠40mg

〔一 般 名〕 アジルサルタン

〔申 請 者〕 武田薬品工業株式会社

〔申請年月日〕 平成23年3月18日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は8年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

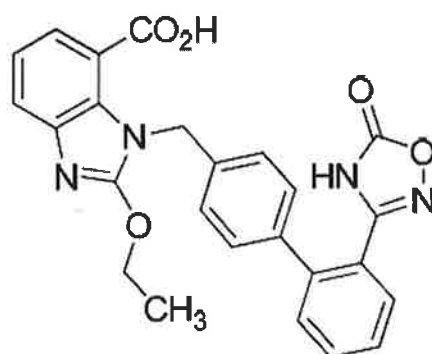
平成 23 年 11 月 17 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg
[一 般 名] アジルサルタン
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 18 日
[剤形・含量] 1 錠中、アジルサルタンとして 20 mg、40 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{25}H_{20}N_4O_5$

分子量: 456.45

化学名: (日本名) 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボン酸

(英 名) 2-Ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylic acid

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 11 月 17 日

[販 売 名] アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg

[一 般 名] アジルサルタン

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 3 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、低血圧関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象（BUN 上昇、クレアチニン上昇等）及び高カリウム血症の発現状況、他の降圧薬との併用時の安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、並びに本薬 10 mg 1 日 1 回投与に関する使用状況については、製造販売後調査において情報収集することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 高血圧症

[用法・用量] 通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 7 日

I. 申請品目

- [販 売 名] アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg
[一 般 名] アジルサルタン
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 23 年 3 月 18 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、アジルサルタンとして 20 mg、40 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果] 高血圧症
[申請時用法・用量] 通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。
[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アジルサルタン（以下、「本薬」）は、武田薬品工業株式会社により創製されたアンジオテンシンⅡ（以下、「AⅡ」）受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であり、AⅡタイプ 1（以下、「AT₁」）受容体を選択的に阻害し、降圧作用を示す。

海外においては、本薬のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）の向上を目的とした本薬のプロドラッグ体（アジルサルタン メドキシミルーカリウム塩）が開発され、米国で2000年11月、欧州で2001年1月に承認申請がなされた。米国では2011年2月に承認され、本薬のプロドラッグ体を40又は80 mg含有する錠剤が市販されている。

国内においては、2000年から本薬のプロドラッグ体の開発が開始されたが、

から、本邦での開発は中断された。

本薬の錠剤（以下、「本剤」）の開発は2000年から開始され、今般、国内外の臨床試験成績を基に製造販売承認申請がなされた。なお、海外では本薬の申請、承認のいずれも行われていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬 20 mg 錠及び 40 mg 錠は、1 錠中に本薬（分子式 $C_{25}H_{20}N_4O_5$ 、分子量 456.45）20 及び 40 mg を含有するフィルムコーティング錠である。

1) 特性

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「¹H-NMR」）及び炭素核磁気共鳴スペクトルにより確認されている。

一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び[]、解離定数、分配係数、並びに結晶多形が検討されている。本薬は白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にはほとんど溶けない。溶解度は、pH []以下の酸性溶液では[]mg/mL以下であり、[]、pH []溶液では[] mg/mL、pH []以上のアルカリ性溶液では[] mg/mL以上であった。本薬に吸湿性は認められなかった。融点は[]℃であり、[]。解離定数(pKa)は、[]であり、1-オクタノールとの分配係数は、pH []以下の酸性溶液では[]以上であり、pH []の溶液では[]、pH []及びpH []で[]であった。[]。

原薬は、以下の 6 工程により製造される。

第一工程：[redacted]
[redacted]を[redacted]に[redacted]し、[redacted]
[redacted]に、[redacted]と[redacted]に[redacted]
[redacted]を[redacted]し[redacted]する。[redacted]を[redacted]し、[redacted]及び[redacted]
[redacted]後、[redacted]を[redacted]し、[redacted]
[redacted]を[redacted]得る。

第二工程：[]、[]を[]、[]、[]及び[]
[]を[]後、[]する。[]を[]後、[]
[]を[]後、[]し、[]を[]し[]
[]
[]を得る。

第三工程：[] [] を [] 及び [] し、 [] [] の [] を得る。

第四工程：[] [] の [] を []、 []
[] し [] する。

第五工程：[]に[]を[]し[]する。[]後、[]
 []する。[]に[]を[]、[]後、[]する。[]を[]し、[]
 []後、[]する。[]

■を■し、■を■し、■の■を■し、■し■を得る。

第六工程：■を■に■、■に■、■し■する。

第■工程が重要工程に、■が重要中間体に設定され、第■工程及び第■工程において、■及び■の管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（肉眼及び■又は■、■）、確認試験（UV、IR）、純度試験（■（■））、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、■（ガスクロマトグラフィー）、水分（■）、強熱残分（■）、■（■）及び含量（■）が設定されている。

4) 原薬の安定性

パイロットスケールで製造されたロットを用いて下記の安定性試験が実施された。

表 1：原薬の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	測定項目
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋（密閉）	0、3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	性状 確認試験 類縁物質 含量 微生物限度
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋（密閉）	0、1、3、6 ヶ月	
苛酷試験（温度）	℃	ガラス瓶（密栓）		
苛酷試験（湿度）	℃ %RH	ガラス瓶（密栓）		
苛酷試験（光）	D65 光源 lx)	ガラス瓶（開栓）	120 万 lx・h ^{a)}	

a：総照度 120 万 lx・h 時、総近紫外放射エネルギーは W・h/m² 以上

b：長期保存試験は■で実施

c：加速試験は■実施

d：苛酷試験（温度）は■実施

e：苛酷試験（湿度）では■実施

f：苛酷試験（光）では■実施

g：苛酷試験では■

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験のいずれの試験においても類縁物質の増加が認められ、苛酷試験（光）では■が、いずれも規格の範囲内であった。

以上の結果から、室温保存下での原薬のリテスト期間は■ ヶ月と設定された。なお、実生産スケールでの製造ロットについては、長期保存試験及び加速試験が実施中である。

(2) 標準品又は標準物質

原薬の標準物質の規格（試験方法）として、性状（肉眼及び■又は■、■）、

4) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造されたロットを用いて下記の安定性試験が実施された。

表 2：製剤の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	測定項目
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP 包装品 ^{a)} 、ポリエチレン瓶包装品	0、3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月 24 ヶ月まで終了し、 現在継続中	性状 確認試験 類縁物質 溶出性 含量
加速試験	40℃/75%RH	PTP 包装品 ^{a)} 、ポリエチレン瓶包装品	0、1、3、6 ヶ月	含量 微生物限度
苛酷試験（光）	D65 光源 lx)		20 万 lx・h ^{b)}	

a：PTP シートを紙箱にいれたもの

b：総照度 120 万 lx・h 時、総近紫外放射エネルギーは W・h/m² 以上

c：長期保存試験はで実施

d：加速試験は実施

e：苛酷試験では

長期保存試験及び加速試験において PTP 及びポリエチレン瓶包装品の両包装形態で類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。また、PTP 包装品では

された。苛酷試験では全ての試験項目において経時的変化は認められなかった。

以上の試験結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP 包装及びポリエチレン瓶包装で室温保存するときの本剤の有効期間は 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される予定である。また、実生産スケールでの製造ロットについては、長期保存試験及び加速試験が今後実施される予定である。

<審査の概要>

(1) 苛酷試験の省略について

機構は、本剤の安定性試験において温度、湿度及び温湿度に関する苛酷試験を省略したことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、の予備的な苛酷試験（：℃、ガラス瓶、密栓）及び（：℃、%RH、ガラス瓶、開栓）の成績を提出し、
苛酷試験の省略は問題ないと回答した。

機構は、提出された予備的な苛酷試験の成績に基づき温度、湿度及び温湿度が製剤に与える影響を判断することは差し支えないと判断した。

(2) 純度試験（類縁物質）の規格値について

の類縁物質及びの規格値についてに基

づき規格値が設定されていたことから、機構は、
に基づき、より厳格な値に設定するよう変更を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

、申請時の規格値は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

適切ではない。しかしながら、
と考えられることから
に基づきの類縁物質との規格値を設定することはや
むを得ないと考える。

以上より、機構は、本剤の品質について特段の問題はみられないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 高血圧自然発症ラットにおける降圧作用（単回経口投与）（添付資料 4.2.1.1-1）

雄性高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」）（32 又は 39 週齢、n=5～6）に、本薬 0.15 及び 0.5 mg/kg、オルメサルタン メドキシミル（以下、「O.M.」）0.15 及び 0.5 mg/kg、カンデサルタン シレキセチル（以下、「C.C.」）0.15 及び 0.5 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与 24 時間後までの平均血圧及び心拍数を測定した。本薬 0.15 及び 0.5 mg/kg 群の投与 8 時間後におけるベースラインからの平均血圧の変化量はそれぞれ-20 及び-27 mmHg、投与 24 時間後における平均血圧の変化量はそれぞれ-22 及び-30 mmHg であり、この 2 時点におけるいずれの用量群でも溶媒群と比較して有意差が認められた。C.C. 0.15 及び 0.5 mg/kg 群の投与 8 時間後における平均血圧の変化量はそれぞれ-21 及び-35 mmHg であり、溶媒群と比較していずれも有意差が認められたが、投与 24 時間後では 0.5 mg/kg 群（-23 mmHg）でのみ有意差が認められた。O.M. 0.15 及び 0.5 mg/kg 群の投与 8 時間後における平均血圧の変化量はそれぞれ-15 及び-19 mmHg であり、溶媒群と比較していずれも有意差が認められたが、投与 24 時間後ではいずれの用量でも有意差は認められなかった。なお、本薬、C.C.又は O.M.のいずれの投与群においても反射性頻脈は認められなかった。

2) 腎血管性高血圧イヌにおける降圧作用 (単回経口投与) (添付資料 4.2.1.1-2)

雄性ビーグル犬 (17~20 ヶ月齢、n=4) の左腎動脈を狭窄して作製した腎性高血圧 (2K-1C 型) モデルに本薬 0.03、0.3 及び 3 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に右前腕部より収縮期血圧及び心拍数を測定した。本薬 0.03 mg/kg 群では降圧作用は認められなかったが、本薬 0.3 及び 3 mg/kg 群では用量依存的な降圧作用が認められ、いずれの群においても収縮期血圧の変化量には溶媒群と比較して有意差が認められ、降圧効果が最大となった投与 3 時間後における本薬 0.3 及び 3 mg/kg 群の収縮期血圧の変化量はそれぞれ -19.0 及び -34.8 mmHg であった。また、本薬 3 mg/kg 群の収縮期血圧の変化量については、投与 24 時間後まで溶媒群と比較して有意差が認められた。なお、本薬のいずれの投与群においても反射性頻脈は認められなかった。

3) SHR における降圧作用 (2 週間反復経口投与) (添付資料 4.2.1.1-3)

雄性 SHR (30 週齢、n=10) に本薬 0.3 及び 1 mg/kg、O.M. 1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回、2 週間反復経口投与し、投与前、投与 5 及び 24 時間後の収縮期血圧を投与 1、7 及び 14 日目に測定した。また、投与終了 2、7 及び 14 日目に収縮期血圧及び心拍数を測定した。2 週間反復投与により本薬 0.3 及び 1 mg/kg 群で用量依存的な降圧作用が認められ、本薬 1 mg/kg 群の収縮期血圧の変化量については、投与 7 及び 14 日目の投与 5 及び 24 時間後においても溶媒群と比較して有意差が認められた。また、反復投与による作用の減弱及び投与中止後のリバウンド現象は認められなかった。O.M. 1 及び 3 mg/kg 群では用量依存的な降圧作用が認められたが、いずれの投与日でも投与 24 時間後には溶媒群と比較して収縮期血圧の変化量に有意差が認められなかった。なお、本薬及び O.M. のいずれの投与群においても心拍数には有意な変化は認められなかった。

4) ヒト AT₁ 受容体への [¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-A II 結合に対する阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

ヒト AT₁ 受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートに、本薬 (0.01~30 nmol/L)、本薬の脱炭酸により生成される代謝物 M-I (100~10,000 nmol/L) 及び本薬の O-脱エチル体である M-II (30~10,000 nmol/L)、O.M. の活性本体であるオルメサルタン (0.01~30 nmol/L) 又は A II (1~3,000 nmol/L) を添加し、[¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-A II 0.6 nmol/L のヒト AT₁ 受容体への結合に対する阻害作用を放射活性の計測により検討した。本薬について、[¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-A II のヒト AT₁ 受容体への特異的結合を 50% 抑制するために必要な濃度 (以下、「IC₅₀ 値」) は 0.62-1.3 nmol/L であった。M-I、M-II、オルメサルタン及び A II の IC₅₀ 値はそれぞれ 2.3 µmol/L、1.1 µmol/L、1.2 nmol/L 及び 20 nmol/L であった。M-I 及び M-II の阻害活性は、本薬の約 1/1,000 であった。

5) ヒト AT₁ 受容体結合作用の薬物洗浄後の持続性 (添付資料 4.2.1.1-6)

ヒト AT₁ 受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートに、本薬 (0.1~100 nmol/L)、オルメサルタン (0.1~100 nmol/L)、テルミサルタン (0.1~100 nmol/L)、バルサルタン (1~1,000 nmol/L) 又はイルベサルタン (1~1,000 nmol/L) を添加し、緩衝液で 2 回洗浄した後、[¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-A II 0.6 nmol/L のヒト AT₁ 受容体への結合に対する阻害作用を放射活性の計測に

より検討し、洗浄処理を行わない場合と比較した。洗浄処理を行わない場合、本薬、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン及びイルベサルタンの IC_{50} 値はそれぞれ 2.6、6.7、5.1、44.9 及び 15.8 nmol/L であり、洗浄処理を行った場合ではそれぞれ 7.4、242.5、191.6、>10,000 及び >10,000 nmol/L であった。本薬の阻害活性は洗浄処理により 3 倍程度減弱し、オルメサルタン、バルサルタン、テルミサルタン及びイルベサルタンの阻害作用は洗浄処理によりそれぞれ 36 倍、37 倍、223 倍以上及び 635 倍以上減弱した。

6) ウサギ大動脈標本の AⅡ収縮に対する抑制作用 (添付資料 4.2.1.1-7)

雄性白色日本ウサギから摘出した胸部大動脈標本を用いて、AⅡ (0.3~10,000 nmol/L) の血管収縮反応に対する本薬 (0.03~1 nmol/L) 及びオルメサルタン (0.03~1 nmol/L) による抑制作用を検討した。本薬及びオルメサルタンはいずれも濃度依存的に AⅡ による最大収縮反応を抑制し、AⅡ による最大収縮反応を 50%抑制するために必要なモル濃度の対数の負数 (以下、「 pD'_2 値」) は、本薬及びオルメサルタンともに 9.9 であった。また、他の血管収縮物質である KCl 60 mmol/L、ノルエピネフリン 1 μ mol/L、セロトニン 1 μ mol/L 及びプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 2 μ mol/L による血管収縮反応に対して、本薬 10 μ mol/L は抑制作用を示さなかった。

7) ラット AⅡ昇圧に対する抑制作用 (添付資料 4.2.1.1-8)

雄性 Wistar ラット (11 週齢、 $n=6\sim7$) に本薬 0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg、C.C. 0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg 又は O.M. 0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg を経口投与し、その 1、3、5、7 及び 24 時間後に AⅡ 100 ng/kg を静脈内投与し、AⅡ による昇圧反応に対する各薬物の抑制作用を検討した。AⅡ による昇圧反応に対して、本薬、C.C. 及び O.M. はいずれも用量に依存した抑制作用を示し、各薬物とも 0.5 mg/kg 投与群において投与 1 時間後にほぼ最大抑制に達し、昇圧反応の抑制率はそれぞれ 91、98 及び 96% であった。また、本薬、C.C. 及び O.M. の 0.5 mg/kg 投与群における投与 24 時間後の抑制率は、それぞれ 77、34 及び 12% であった。

(2) 副次的薬理試験

1) SHR におけるインスリン感受性増強作用 (添付資料 4.2.1.2-1)

雄性 SHR (22~24 週齢、 $n=8\sim12$) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg、O.M. 10 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した後一晩絶食し、グルコースクランプ法によるインスリン感受性測定を行った。本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 群では溶媒群と比較して有意なインスリン感受性増強作用が認められた。また、O.M. 10 mg/kg 群では本薬 0.3 mg/kg 群と同程度のインスリン感受性増強作用が認められた。

2) 2 型糖尿病肥満ラットにおける抗アルブミン尿作用 (添付資料 4.2.1.2-2)

2 型糖尿病肥満モデルとして、雄性 ZDF (Zucker diabetic fatty) ラット (10 週齢、 $n=8$) に本薬 0.1 及び 1 mg/kg、C.C. 0.1 及び 1 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、尾静脈採血及び 24 時間採尿により血中及び尿中パラメータを測定した。本薬 0.1 及び 1 mg/kg 群では溶媒群と比較して有意に尿中アルブミン排泄量の減少が認められた。C.C. 1 mg/kg 群では溶媒群と比較して尿中アルブミン排泄量の減少が認められたが、有意差は認められなかった。また、

本薬及びC.C.は血中グリコヘモグロビン、血漿中インスリン濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中クレアチニン濃度、体重及び収縮期血圧に対して影響を及ぼさなかった。

3) 選択性の検討 (添付資料 4.2.1.2-3 (参考資料)、4.2.1.2-4 (参考資料))

本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び M-II 10 $\mu\text{mol/L}$ について、ヒトレニン、ウサギアンジオテンシン変換酵素及びヒト AT_2 受容体を含む 129 種類の機能タンパク (受容体、イオンチャネル、酵素、輸送体等) に対する親和性を *in vitro* で検討した。それぞれの機能タンパクにおける基質との結合を 100% とすると、 AT_1 受容体と基質との結合に対する本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の阻害率は 103% であり、他の 128 種類の機能タンパクに対する阻害率はいずれも 50% 未満であった。また、M-II 10 $\mu\text{mol/L}$ は AT_1 受容体及び 5-HT₃ 受容体に対してそれぞれ 57 及び 56% の阻害作用を示した。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験のうち、*in vivo* 試験では本薬のプロドラッグ体が用いられたが、投与量はアジルサルタン メドキシミル (以下、「AZM」) としての量で記載する。

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-1)

雄性 Crj:CD (SD) IGS ラット (5 週齢、 $n=6$) に溶媒又は本薬のプロドラッグ体 20、200 及び 2,000 mg/kg を単回経口投与し、投与前、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後の中枢神経系に対する影響を検討したところ、いずれの用量群においても一般症状及び行動に影響は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-3)

雄性 Crj:CD (SD) IGS ラット (7 週齢、 $n=8$) に溶媒又は本薬のプロドラッグ体 20、200 及び 2,000 mg/kg を単回経口投与し、投与前、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後の呼吸器系に対する影響を検討したところ、いずれの用量群においても呼吸数、一回換気量、分時換気量及び気道収縮に影響は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響

① hERG (human ether-a-go-go related gene) 電流阻害作用 (添付資料 4.2.1.3-4)

hERG チャンネル発現 HEK293 細胞に本薬 0.6、6 及び 60 $\mu\text{g/mL}$ 、陽性対照物質 (E-4031) 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒をそれぞれ約 10 分間灌流適用したとき、E-4031 は hERG K^+ 電流を阻害したが、本薬はいずれの用量群においても hERG K^+ 電流を阻害しなかった。

② 摘出モルモット心臓乳頭筋活動電位 (添付資料 4.2.1.3-5)

雄性 Hartley 系モルモットから摘出した右心室乳頭筋標本に、本薬 0.6、6 及び 60 $\mu\text{g/mL}$ 、*dl*-ソタロール 30 $\mu\text{mol/L}$ (陽性対照物質) 又は溶媒を 30 分間灌流適用し、1 Hz 刺激時の静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間 (APD_{50} 及び APD_{90} 、50% 及び 90% 再分極するまでの活動電位持続時間) を測定したところ、*dl*-ソタロールは投与前と比較して APD_{50} 及び APD_{90} をそれぞれ 22 及び 33 ms 延長させたが、本薬はいずれの用量群においても投与前と比較して活動電位に対して影響を及ぼさなかった。

③無麻酔イヌにおける血圧、心拍数及び心電図（添付資料 4.2.1.3-6）

雄性ビーグル犬（10 ヲ月齡、n=4）に溶媒又は本薬のプロドラッグ体 3、30 及び 300 mg/kg を 1～2 週間間隔で漸増的に単回経口投与し、各投与前 0.5、0.75 及び 1 時間並びに投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間における血圧、心拍数及び心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、QTc）をテレメトリー法で測定した。3 mg/kg 以上の投与群において、溶媒群と比較して有意かつ用量依存的な血圧（拡張期、収縮期、平均）低下が認められた。また、30 及び 300 mg/kg 投与群では溶媒群と比較して有意な QRS 時間の短縮が認められ、30 mg/kg 投与群では溶媒群と比較して有意な PR 間隔の短縮が認められたが、心拍数、QT 間隔及び QTc に対しては、いずれの用量群においても影響は認められなかった。

4）代謝物の安全性薬理試験（添付資料 4.2.1.3-9）

hERG チャンネル発現 HEK293 細胞に M-II 0.6、6 及び 60 µg/mL、陽性対照物質（E-4031）0.1 µmol/L 又は溶媒をそれぞれ約 10 分間灌流適用したとき、E-4031 は hERG K⁺電流を阻害したが、M-II はいずれの用量群においても hERG K⁺電流を阻害しなかった。

（4）一般薬理試験（添付資料 4.2.1.3-8（参考資料））

1）中枢及び体性神経系

雄性 Jcl-SD マウス（n=4）に本薬 100 及び 1,000 mg/kg 又は溶媒を経口投与した結果、本薬 1,000 mg/kg 群において軽度な自発運動低下及び呼吸抑制が認められた。また、雄性 Jcl-SD マウス（n=10）に本薬 30、100 及び 300 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、電気ショック（15 mA）による伸筋痙攣を観察した結果、本薬 30 及び 100 mg/kg 群では伸筋痙攣がそれぞれ 30 及び 40% 抑制された。

雄性 Jcl-SD マウス（n=10）に本薬 3、10、30、100 及び 300 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、酢酸ライジングテストを行った結果、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 群では酢酸ライジング頻度が溶媒群と比較して有意に低下した。

雄性 Jcl-SD ラット（n=6）に本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、ペントバルビタールによる麻酔を行った結果、本薬 30 mg/kg 以上の用量群において、ペントバルビタール睡眠時間は溶媒群と比較して有意に延長した。

雄性 Jcl-SD ラット（n=6）に本薬 30、100 及び 300 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、直腸温を測定した結果、本薬 300 mg/kg 群では直腸温が溶媒群と比較して有意に上昇していた。

2）心血管系

麻酔ビーグル犬（n=3）に本薬 3 及び 10 mg/kg を十二指腸内投与した結果、平均血圧の低下並びに腎血流量及び上腸間膜血流量の増加が認められた。

3）カラゲニン浮腫に対する薬理作用

雄性 Jcl-SD ラット（n=6）に本薬 3、10、30、100 及び 300 mg/kg 又は溶媒を経口投与した後、1%カラゲニン 0.05 mL を後肢に皮下投与した。後肢の体積を測定した結果、本薬 30 及び 100 mg/kg 群ではカラゲニン誘発浮腫による後肢体積増加が溶媒群と比較して有意に抑制され、抑制率はそれぞれ 34 及び 36%であった。

(5) 薬力学的薬物相互作用

資料は提出されていない。

<審査の概要>

本薬のヒト AT_1 受容体結合作用の持続性を検討した試験（「3.(i)<提出された資料の概略>

(1) 5) ヒト AT_1 受容体結合作用の薬物洗浄後の持続性」の項参照)において、洗浄処理後の本薬のヒト AT_1 受容体結合作用の減弱の程度が他の ARB と比較して低かったことから、申請者が本薬は他の ARB よりも受容体からの解離が遅いと考察したことに対し、機構は、ヒト AT_1 受容体からの解離速度の違いが、ヒトにおける本薬と他の ARB との作用の違いとして現れる可能性及びその意義について、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトにおける ARB の有効性は、主に薬剤の血中における曝露量及び消失速度、並びにヒト AT_1 受容体への結合作用の強さによって決定される。本薬のヒト AT_1 受容体からの解離が遅いことは、本薬の血中濃度が有効血中濃度より低下した状態でも、ヒト AT_1 受容体に対する持続的な拮抗作用が期待できることを示唆している。したがって、本薬が血中から消失した後でも長時間持続した降圧作用が期待できることから、本薬は他の ARB と比較してより望ましい降圧プロファイルを示す可能性があると考ええる。

一方で、本薬に期待される安定したヒト AT_1 受容体阻害作用は本薬の持続的な血中濃度上昇によるものではないため、化学構造由来の非特異的な副作用が増強する懸念はないと考える。実際に、非臨床及び臨床試験において、本薬投与時に認められる副作用と、既存の ARB 投与時に認められる副作用に明らかな差は認められていない。したがって、本薬と他の ARB のヒト AT_1 受容体からの解離速度の違いが、本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本薬のヒト AT_1 受容体に対する拮抗作用が示されたこと、汎用されている高血圧モデル動物において本薬の降圧作用が認められていること、及び既に承認されている ARB との降圧作用の比較から、ヒトにおける本薬の降圧作用を示唆する試験成績は得られていると判断する。なお、今回の申請にあたり、副次的薬理試験として、本薬のインスリン感受性増強作用及び抗アルブミン尿作用を検討した成績が提出されたが（「3.(i)<提出された資料の概略> (2) 1) SHR におけるインスリン感受性増強作用」及び「3.(i)<提出された資料の概略> (2) 2) 2型糖尿病肥満ラットにおける抗アルブミン尿作用」の項参照）、当該試験で認められた成績の臨床的意義は不明である。

また、他の ARB に比べて本薬の AT_1 受容体からの解離が遅いことに関して、 AT_1 受容体阻害作用による副作用が増強又は持続する可能性は否定できないが、安全性薬理試験からは、特段の懸念は認められていないと判断する。 AT_1 受容体阻害作用に由来する副作用が臨床的に問題となる可能性については、毒性の項及び臨床の項において引き続き検討する必要があると考える。

なお、一部の安全性薬理試験では、本薬のプロドラッグ体が使用されているが、本薬のプロドラッグ体を用いた非臨床試験において、血漿中薬物濃度測定により AZM は検出されなかったこと、及び毒性試験のトキシコキネティクスの結果から本薬、M-I 及び M-II について十分な曝露量が得られていることが確認できたことから、本薬のプロドラッグ体を用いた試験の成績を本薬の安全性薬理の評価に用いることは可能と考える。（「3.(ii)<審査の概略> (2) 本薬のプロド

ラッグ体を投与したときの本薬及び本薬のプロドラッグ体の薬物動態について」の項参照)

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の ^{14}C -標識体投与後のラット及びイヌの生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンタを用いて測定された。本薬の ^{14}C -標識体投与後のラット及びイヌの生体試料中の本薬及び代謝物は薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて分離定量された。本薬の ^{14}C -標識体を用いた際の生体試料中の代謝物濃度及び放射能濃度は全て本薬換算値として記した。

ラット及びイヌ血漿中の本薬、並びに代謝物 M-I 及び M-II は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (以下、「LC-MS/MS」) 法を用いて測定された。LC-MS/MS 法によるラット及びイヌ血漿中の本薬、M-I 及び M-II の定量下限はいずれも 5 ng/mL であった。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値を記す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7)

雄性ラット (n=3/群) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 $t_{\max}$ 」) は 2.7、2.0 及び 1.7 時間、最高血漿中濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」) は 0.166、0.861 及び 2.541 $\mu\text{g/mL}$ 、0 時間から投与 48 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (「 AUC_{0-48} 」、以下同様) は 1.513、6.736 及び 19.983 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 5.5、5.9 及び 6.0 時間であった。代謝物 M-I 及び M-II の血漿中濃度は、いずれの用量においても定量下限未満であった。雄性ラット (n=3) に本薬 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の AUC_{0-48} 比から算出した、1 mg/kg 経口投与時のバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 14.2% であった。

雄性ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の $t_{\max}$ は 2.0 時間、 $C_{\max}$ は 0.816 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-48} は 7.625 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 6.4 時間であった。雄性ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の AUC_{0-48} と本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の AUC_{0-48} の比から算出した吸収率は 14.0% であった。血漿中放射能に占める本薬の割合は AUC_{0-24} 比で 95.3% であった。

雄性イヌ (n=4/群) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与したとき、 $t_{\max}$ は 0.5、2.4 及び 0.5 時間、 $C_{\max}$ は 0.082、0.209 及び 0.927 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-48} は 0.204、1.068 及び 2.930 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 1.9、3.1 及び 1.8 時間であった。M-I 及び M-II の血漿中濃度は、M-I が 3 mg/kg 投与時の 1 例でわずかに検出された以外は、定量下限未満であった。雄性イヌ (n=4) に本薬 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{0-48} 比から算出した 1 mg/kg 経口投与時の BA は 21.6% であった。

雄性イヌ (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の $t_{\max}$ は 2.0 時間、 $C_{\max}$ は 0.302 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-48} は 1.539 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 3.6 時間であった。雄性イヌ (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の AUC_{0-48} と本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の AUC_{0-48} の比から算出した吸収率は 28.3% であった。血漿中放射能に占める本薬の割合は AUC_{0-24} 比で 88.9% であった。

2) 反復投与（添付資料 4.2.3.2-5、4.2.3.2-11、4.2.3.2-12）

反復投与毒性試験において、雌雄ラットに本薬 1、10、100 及び 1,000 mg/kg を 26 週間反復経口投与、並びに雌雄イヌに本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg を 52 週間反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度が測定された。ラット及びイヌにおける本薬の血漿中濃度は表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3：本薬をラットに 26 週間反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度（提出資料一部改変）

投与量 mg/kg	測定時点	ラット			
		雄 (n=3)		雌 (n=3)	
		C _{max} µg/mL	AUC ₀₋₂₄ µg·h/mL	C _{max} µg/mL	AUC ₀₋₂₄ µg·h/mL
1	初回投与	0.92	7.2	0.70	5.5
	14 週	2.29	12.4	1.21	7.6
	26 週	1.43	8.9	0.77	5.4
10	初回投与	18.6	102.6	18.4	110.9
	14 週	23.9	113.2	17.2	92.4
	26 週	24.2	141.2	21.5	160.6
100	初回投与	164.7	993.5	163.4	937.3
	14 週	135.2	762.6	140.3	945.2
	26 週	143.3	959.8	151.2	808.7
1,000	初回投与	208.7	2,317.0	222.0	2,253.1
	14 週	213.3	2,205.6	247.8	2,345.9
	26 週	205.1	1,989.7	238.7	2,389.0

表 4：本薬をイヌに 52 週間反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度（提出資料一部改変）

投与量 mg/kg	測定時点	イヌ			
		雄 (n=3~7)		雌 (n=3~7)	
		C _{max} µg/mL	AUC ₀₋₂₄ µg·h/mL	C _{max} µg/mL	AUC ₀₋₂₄ µg·h/mL
10	初回投与	7.41	27.7	4.15	22.9
	13 週	5.57	25.1	4.60	24.2
	26 週	5.44	25.4	7.58	27.2
	52 週	5.85	25.5	5.10	31.4
30	初回投与	16.63	90.2	14.47	92.8
	13 週	9.82	76.8	11.57	72.3
	26 週	13.85	60.8	12.89	69.1
	52 週	9.18	78.0	14.33	81.7
100	初回投与	29.67	291.1	28.70	251.5
	13 週	32.87	296.0	38.95	337.3
	26 週	30.48	181.6	40.16	277.3
	52 週	20.62	169.7	36.10	233.1
300	初回投与	45.18	463.5	51.29	491.1
	13 週	40.37	438.1	52.22	428.9
	26 週	32.12	289.7	54.01	379.4
	52 週	37.45	352.9	58.82	486.7

3) 吸収部位及びリンパ液への移行（添付資料 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6）

消化管ループ形成（胃、十二指腸、空腸、回腸及び大腸）ラット（各 n=3）に本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg をループ内投与したとき、血漿中放射能の AUC₀₋₄ は空腸、十二指腸、大腸、胃、回腸ループ内投与群の順に高く、それぞれ 22.809、10.690、4.977、2.363、1.203 µg·h/mL であり、投与 4 時間後に消化管ループ内容物及びループ壁に残存していた放射エネルギーの合計は空腸、十二指腸、大腸、胃、回腸ループ内投与群の順に少なく、それぞれ投与量の 31.5、54.6、78.4、88.0、89.0%であった。

空腸ループ形成ラット (n=2) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg をループ内投与したとき、投与 2 時間後までに門脈血液中に投与量の 21.4%の放射能が回収され、投与 2 時間後におけるループ内容物及びループ壁からはそれぞれ 70.0%及び 9.4%の放射能が回収された。投与 1.5~2 時間後における門脈血漿中放射能の組成は本薬、M- I、M- II 及びその他の化合物がそれぞれ 55.9、21.5、0.6 及び 22.0%であった。

胸管ろう形成ラット (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を経口投与したとき、投与 24 時間後までにリンパ液中に投与量の 2.0%の放射能が回収され、尿中及び糞中 (消化管内容物含む) に 1.8 及び 94.0%が排泄された。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布 (添付資料 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

雄性白色ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24、72 及び 168 時間後の組織内放射能濃度が測定された。胃壁は投与 0.5 時間後で、肝臓、皮膚、白色脂肪及び骨格筋は投与 8 時間後で $C_{\max}$ に達したが、それ以外の組織内放射能濃度が測定された組織においては、血漿中と同様に投与 2 時間後で $C_{\max}$ に達した。放射能の $C_{\max}$ は血漿で最も高く (0.967 $\mu\text{g/mL}$)、次いで腸壁、肝臓、血液、胃壁、腎臓、肺、下垂体、動脈壁、心臓、静脈壁、副腎、顎下腺、甲状腺、皮膚、骨髄、脾臓、精巣、脾臓、ハーダー腺、白色脂肪、骨格筋、胸腺、眼球、脊髄、脳の順であり、投与 168 時間後の組織内放射能濃度はいずれの組織においても $C_{\max}$ の 1%以下又は定量下限未満となった。

雄性有色ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24、72 及び 168 時間後の血漿及び眼球の放射能濃度が測定された。放射能の血漿中及び眼球内濃度は白色ラットとはほぼ同様に推移した。

雄性白色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24 及び 72 時間後における全身オートラジオグラムが作成された。放射能は投与 8 時間後までに広く組織に分布した。投与 2 時間後において消化管を除く組織では血液及び肝臓に高い放射能が認められ、次いで心臓、肺、副腎及び腎臓に比較的高い放射能が認められた。組織内の放射能は投与 24 時間後では減少し、72 時間後では肝臓にのみわずかに認められた。

2) 胎盤及び胎児への移行 (添付資料 4.2.2.3-3、4.2.2.4-7)

妊娠 18 日目のラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24 及び 48 時間後に母体血漿、胎児血漿、胎児、胎盤及び羊水中の放射能濃度が測定された。母体血漿中及び胎盤内放射能濃度は投与 2 時間後で 1.700 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.359 $\mu\text{g/g}$ に達し、投与 8 時間後で 0.639 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.220 $\mu\text{g/g}$ 、24 時間後で 0.153 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.080 $\mu\text{g/g}$ 、48 時間後で 0.019 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.029 $\mu\text{g/g}$ であった。胎児血漿中及び胎児内放射能濃度は投与 24 時間後で 0.320 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.138 $\mu\text{g/g}$ に達し、投与 48 時間後で 0.178 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.080 $\mu\text{g/g}$ であった。母体血漿及び胎児血漿の放射能の 78.9~98.3%及び 89.7~96.3%が本薬由来のものであった。

3) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.3-4、4.2.2.3-5、4.2.2.3-6)

マウス、ラット及びイヌのプール血漿に本薬の ^{14}C -標識体 0.3、3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したときの血漿中蛋白結合率を検討した結果、マウス、ラット及びイヌにおける血漿中

蛋白結合率は、99.8%、99.8～99.9%及び 98.8～98.9%であった。ラット及びイヌに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2 及び 8 時間後における血漿中放射能の血漿中蛋白結合率は 99.8%以上及び 96.9～98.8%であった。

ラット及びイヌの血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.3、3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したときの血球移行率は、0.0～0.7%及び 2.4～5.0%であった。ラット及びイヌに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2 及び 8 時間後における血液中放射能の血球移行率は 1.8～4.5%及び 0.0～2.3%であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-9)

マウス、雌性及び雄性ラット、イヌ並びにサルそれぞれの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37℃で 60 分間インキュベートした。マウスでは構造未同定の本薬の代謝物 UK-A が主に生成した。雌性及び雄性ラット、並びにイヌではいずれも M-I が主に生成し、M-II はほとんど認められなかった。サルでは M-II が主に生成し、M-I も認められた。

2) *In vivo* 代謝

①血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-4、4.2.2.4-5)

雄性ラット (n=3) 及び雄性イヌ (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能に占める本薬の割合は、 AUC_{0-24} 比でそれぞれ 95.3%及び 88.9%であり、M-I 及び M-II の割合は、ラットで 0.3 及び 1.2%、イヌで 1.0 及び 1.1%であった。

②尿、糞、胆汁中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)

雄性ラット (n=3) 及び雄性イヌ (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬、M-I、M-II 及びその他の本薬の代謝物が投与後 24 時間までの尿中及び投与後 48 時間までの糞中に排泄された放射能に占める割合は、ラットの尿中で 5.6、22.2、5.6 及び 66.6%、ラットの糞中で 0.0、91.8、0.6 及び 7.6%、イヌの尿中で 41.4、0.0、0.0 及び 58.6%、イヌの糞中で 0.1、87.4、0.7 及び 11.8%であった。ラット及びイヌともに本薬を単回静脈内投与したときの放射能の AUC_{0-48} と単回経口投与したときの放射能の AUC_{0-48} の比から算出した経口投与時の吸収率は高くないことから、糞中 M-I の一部は、未吸収の本薬が消化管において M-I に変換されたものであると申請者は考察した。

胆管ろう形成ラット (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を十二指腸内投与したとき、本薬、M-I、M-II 及びその他の本薬の代謝物が投与後 24 時間までの胆汁中に排泄された放射能に占める割合は、28.9、23.8、1.8 及び 45.5%であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄 (添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.5-1)

雄性ラット (n=3) 及び雄性イヌ (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、ラットにおいて投与 72 時間後までに、尿中及び糞中に投与された放射能の 1.9 及び 97.1%

が排泄され、呼気中に排泄された放射能は投与された放射能の 0.1%以下であった。イヌにおいて投与 48 時間後までに、尿中及び糞中に投与された放射能の 3.0 及び 94.3%が排泄された。

2) 胆汁中への排泄、腸管循環 (添付資料 4.2.2.5-2、4.2.2.5-3)

胆管ろう形成ラット (n=4) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中、尿中及び糞中 (消化管内容物含む) にそれぞれ投与量の 27.7、3.3 及び 67.8%が排泄された。別個体の胆管ろう形成ラット (n=4) に、上記胆管ろう形成ラットから採取した胆汁 10 mL/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中、尿中及び糞中 (消化管内容物含む) にそれぞれ投与量の 7.6、1.4 及び 90.6%が排泄された。

3) 乳汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.5-4、4.2.2.4-8)

出産後 14 日目のラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、4、8、24 及び 48 時間後に血漿及び乳汁中の放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は投与 2 時間後で 2.123 $\mu\text{g/mL}$ に達し、投与 4、8、24 及び 48 時間後で 1.286、0.727、0.105 及び 0.011 $\mu\text{g/mL}$ であった。乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後で 0.116 $\mu\text{g/mL}$ に達し、投与 24 及び 48 時間後で 0.017 及び 0.005 $\mu\text{g/mL}$ であった。血漿中及び乳汁中放射能の 97.1~98.6%及び 88.2~96.8%が本薬由来のものであった。

<審査の概要>

(1) 非臨床における本薬の薬物動態について

申請者は、胆汁中及び尿中への本薬の排泄が少ないことから、ラットにおいて吸収された本薬は主に代謝により体内から消失すると考察しているが、ラット及びイヌに本薬の ^{14}C -標識体を経口投与したとき、血漿中の放射能に占める M-I 及び M-II の割合は非常に低かったことから、機構は、生成した M-I が全身循環血中にほとんど存在しない理由を含め、本薬が代謝された後の代謝物の消失プロセスを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の ^{14}C -標識体を経口投与したラットの血漿中総放射能に占める本薬の割合は AUC_{0-24} 比で 95.3%であり、本薬はラット血漿中放射能の主成分であった。一方、胆管ろう形成ラットに本薬の ^{14}C -標識体を十二指腸内投与した試験では投与放射能量の 27.7%が胆汁中に、3.3%が尿中に排泄されたことから、吸収された本薬由来成分の大部分は胆汁を介して糞中排泄されると考えられる。胆汁中には本薬、M-I、M-II 及びその他の代謝物がそれぞれ 28.9%、23.8%、1.8%及び 45.5%の割合で存在し、胆汁中放射能成分の多くは代謝物であった。以上の成績から、本薬は肝臓で M-I を含む複数の成分に代謝され、生じた代謝物の多くは肝臓中から循環血に移行することなく胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられる。また、本薬の ^{14}C -標識体を経口投与したラットの尿中に排泄された放射能に占める本薬の割合は 5.6%であり、大部分は代謝物であったことから、一部の代謝物は全身循環血に移行するが、その後速やかに尿中に排泄されるものと推測される。

機構は、ラット及びイヌに反復投与したとき、100 mg/kg 超の投与量で本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} が頭打ちになる傾向が認められた理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、本薬を 5 w/v% アラビアゴム溶液に懸濁し、それぞれ 10 及び 3 mL/kg の液量で経口投与していることから、100

mg/kg 投与群における投与液中の本薬濃度はそれぞれ 10 及び約 33 mg/mL となるが、本薬は水系溶媒において溶解性は低いことから、ラット及びイヌに本薬を経口投与したとき、100 mg/kg 超の投与量で $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の増加が用量比例的な増加を下回った理由として、消化管内での本薬の溶解飽和に起因した吸収の頭打ちが考えられる。

機構は、以上の申請者の説明も踏まえ、非臨床試験成績より示された本薬の薬物動態については以下のように考える。ラット及びイヌにおける本薬の絶対的 BA は高くなく、ラットでは投与された本薬の大部分が消化管で代謝され糞中に排泄される。単回投与時又は比較的低用量での反復投与時には用量比例的に曝露量が増加するが、高用量反復投与時（100 mg/kg 超）では、本薬の曝露量は頭打ちになる傾向が認められた。本薬は広範な組織に分布するが特定の組織に対する蓄積性や脳及び有色組織（眼球等）への著しい移行等は示唆されていない。血漿中代謝物の濃度は低いものの、主な本薬の消失経路は代謝であり、代謝物は胆汁を介して排泄され、一部は尿中へ排泄されることが示されている。したがって、代謝を介した薬物相互作用の有無及びその程度については、臨床薬物動態の項において引き続き検討する必要があると考える。

(2) 本薬のプロドラッグ体を投与したときの本薬及び本薬のプロドラッグ体の薬物動態について

本申請における非臨床試験のうち、*in vivo* 安全性薬理試験及び一部の毒性試験は本薬のプロドラッグ体を用いて実施されていることから、機構は、当該試験で使用された動物における本薬プロドラッグ体投与時の本薬及び本薬のプロドラッグ体の薬物動態について具体的な成績の提示を求めたところ、申請者は、本薬のプロドラッグ体を用いた試験である、「CBYB6F1 ハイブリッドマウスにおける 4 週間経口投与用量設定毒性試験」、「Tg.rasH2 マウスにおける 26 週間経口投与がん原性試験」、「ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」、「イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験」及び「イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験」の 5 試験の各試験での血漿中薬物濃度測定結果の概略、トキシコキネティックパラメータ（ $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} ）及び初回投与時の雌雄平均の血漿中本薬濃度推移グラフを示した。そのうち、「CBYB6F1 ハイブリッドマウスにおける 4 週間経口投与用量設定毒性試験」以外の 4 試験で AZM の血漿中濃度が測定されていた。

機構は、AZM の血漿中濃度が測定された 4 試験のうち「Tg.rasH2 マウスにおける 26 週間経口投与がん原性試験」の本薬のプロドラッグ体 150 及び 450 mg/kg/日群の 177 回投与後の血漿中でわずかに検出された以外は、いずれの血漿中薬物濃度測定においても AZM は検出されなかったこと、並びに上記 5 試験において本薬、M-I 及び M-II について十分な曝露量が得られていることを確認し、本薬のプロドラッグ体を用いた非臨床試験の成績を本薬の安全性薬理及び毒性の評価に用いることは可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5）

ICR マウス、Wistar ラット及びビーグル犬を用いた単回経口投与毒性試験並びに F344/Jcl ラットを用いた単回静脈内投与試験が実施され、概略の致死量は、マウス及びラット経口投与で 3,000 mg/kg 超、イヌ経口投与で 2,000 mg/kg 超、ラット静脈内投与で 10 mg/kg 超と判断された。なお、投与後の症状としていずれの動物においても被験物質様着色便が認められ、さらにマウスで体重減少及び体重増加抑制、イヌで下痢及び腎毒性等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、本薬を用いてラット（4、13 及び 26 週）、イヌ（4、13、26 及び 52 週）における強制経口投与試験が実施された。また、本薬のプロドラッグ体を用いた経口投与試験（4 週、イヌ）が実施された。

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-2、4.2.3.2-3）

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=10）に本薬 3、30、300 及び 3,000 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められなかった。3 mg/kg/日以上上の群の雌雄で心重量の低値、30 mg/kg/日以上上の群の雄で体重増加抑制、摂餌量の低下傾向、尿量及び飲水量の増加、雌雄で血液学的検査値の変化（赤血球数の低値等）、血液生化学的検査値の変化（尿素窒素の高値等）、300 mg/kg/日以上上の群の雌雄で旁糸球体細胞の肥大、3,000 mg/kg/日群の雌雄で被験物質様着色便、盲腸膨満、腺胃赤色巣、雄で好塩基性尿細管、腺胃粘膜のびらんが認められた。なお、上記変化は 4 週間の休薬によりいずれも消失あるいは軽減した。認められた所見は、既存の ARB で認められているように本薬の薬理作用に基づく変化であり、毒性学的意義のある変化ではないと判断されたが、3,000 mg/kg/日群の雌雄で認められた好塩基性尿細管及び腺胃粘膜のびらは毒性変化と判断されたことから、無毒性量は 300 mg/kg/日と判断された。

2) ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-4）

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=10）に本薬 3、30、300 及び 3,000 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められなかった。3 mg/kg/日以上上の群の雌雄で心重量の低値、旁糸球体細胞の肥大、副腎球状帯細胞の萎縮、3 mg/kg/日以上上の群の雄及び 30 mg/kg/日以上上の群の雄で血液学的検査値の変化（赤血球数の減少等）、30 mg/kg/日以上上の群の雌雄で尿素窒素の高値、腺胃粘膜の暗赤色巣、腎臓の小葉間動脈の内膜肥厚、3,000 mg/kg/日群の雌雄で被験物質様着色便、体重及び摂餌量の減少傾向、尿量及び飲水量の増加傾向、盲腸膨満、腺胃粘膜のびらんが認められた。なお、認められた所見は本薬の薬理作用に基づく変化であり、毒性学的意義のある変化ではないと判断されたが、3,000 mg/kg/日群の雌雄で認められた腺胃粘膜のびらは毒性変化と判断されたことから、無毒性量は 300 mg/kg/日と判断された。

3) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-5）

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=10）に本薬 1、10、100 及び 1,000 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められなかった。1 mg/kg/日以上上の群の雌雄で旁糸球体細胞の肥大、心重量の低値、1 mg/kg/日以上上の群の雌及び 10 mg/kg/日以上上の群の雄で腺胃粘膜の暗赤色巣、腺胃粘膜のびらん、10 mg/kg/日以上上の群の雄で体重増加抑制、摂餌量の低下、尿細管上皮色素

沈着、雌雄で血液学的検査値の変化（赤血球数の減少等）、腎臓の所見（小葉間動脈内膜肥厚、好塩基性尿細管、単核細胞浸潤）、副腎球状帯の萎縮、10 mg/kg/日以上群の雄及び100 mg/kg/日以上群の雌雄で腎重量の高値、雌で血液生化学的検査値の変化（尿素窒素の高値等）、1,000 mg/kg/日群の雌雄で盲腸の白色内容物が認められた。なお、1 mg/kg/日以上群で認められた腺胃粘膜のびらんは発現頻度が低く、対照群でも認め得る頻度と考えられたことから投薬に起因した変化ではないと判断され、その他、認められた所見は本薬の薬理作用に基づく変化であり、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されたが、10 mg/kg/日以上群の雌雄で認められた腎臓の所見（好塩基性尿細管、尿細管上皮色素沈着、単核細胞浸潤）は毒性変化と判断されたことから、無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

4) イヌにおける4週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-7、4.2.3.2-8）

ビーグル犬（雌雄各 n=3）に本薬 30、100、300 及び 1,000 mg/kg/日を4週間反復経口投与したとき、1,000 mg/kg/日群で雌雄各1例が腎障害による尿毒症により死亡した。また、1,000 mg/kg/日群の生存例も状態悪化のため雌1例を残して切迫屠殺した。100 mg/kg/日以上群の雌雄で被験物質様着色便、100 mg/kg/日以上群の雄で血液学的検査値の変化（赤血球数の減少等）、300 mg/kg/日以上群の雌雄で下痢、尿細管の拡張、雄で尿沈渣中の上皮細胞の高値、300 mg/kg/日以上群の雄及び1,000 mg/kg/日群の雌で尿素窒素の高値、1,000 mg/kg/日群の雌で旁糸球体細胞の肥大が認められた。100 及び 300 mg/kg/日群で認められた血液学的検査値の変化は僅かな変化であり、毒性学的に意義のある変化ではないと判断され、300 mg/kg/日以上群の雌雄で認められた腎障害（尿細管の拡張、尿沈渣中の上皮細胞の高値等）は毒性変化と判断されたことから、無毒性量は100 mg/kg/日と判断された。

雄ビーグル犬（各 n=6）に本薬 250 及び 500 mg/kg/日を4週間反復経口投与したとき、250 mg/kg/日群の1例及び500 mg/kg/日群の2例で、一般状態の悪化が認められたため切迫屠殺した。250 mg/kg/日以上群で被験物質様着色便、血液生化学的検査値の変化（尿素窒素の増加等）、旁糸球体細胞の肥大、500 mg/kg/日群で血液学的検査値の変化（赤血球数の減少等）が認められた。500 mg/kg/日群の1例で認められた旁糸球体細胞の肥大を除いて、上記所見は4週間の休薬により消失ないし軽減の傾向を示したことから、可逆性であると判断された。

5) 本薬のプロドラッグ体のイヌにおける4週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-9）

ビーグル犬（雌雄各 n=6）に本薬のプロドラッグ体を AZM として 200 mg/kg/日4週間反復経口投与したとき、腎障害による尿毒症のため、雄1例が死亡した。雌雄で嘔吐、被験物質様着色便、体重及び摂餌量の減少、旁糸球体細胞の肥大、雌で血液生化学的検査値の変化（無機リンの高値等）、尿細管拡張、好塩基性尿細管が認められたが、これらの所見は4週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。

6) イヌにおける13週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-10）

ビーグル犬（雌雄各 n=3）に本薬 10、30、100 及び 500 mg/kg/日を13週間反復経口投与したとき、500 mg/kg/日群の雄2例が尿毒症による状態悪化のために切迫屠殺された。30 mg/kg/日以上群の雌雄で糞中被験物質様物、流涎、100 mg/kg/日以上群の雌雄で血液学的検査値の変化（赤血球数の減少）、500 mg/kg/日群の雌雄で白色物を含む嘔吐、血液生化学的検査値

の変化（尿素窒素の増加等）、尿細管の所見（拡張、好塩基性化）、輸入細動脈壁の肥厚が認められた。認められた所見は本薬の薬理作用に基づく変化であり毒性学的に意義のある変化ではないと判断されたが、500 mg/kg/日群で認められた一般状態の悪化及び尿細管の所見は毒性変化と判断されたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

7) イヌにおける 26 及び 52 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-11、4.2.3.2-12）

ビーグル犬（雌雄各 n=7）に本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 26 あるいは 52 週間反復経口投与したとき、100 mg/kg/日群の雌 1 例、300 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例が尿毒症のため死亡した。10 mg/kg/日以上群の雌雄で糞中被験物質様物、血液生化学的検査の変化（尿素窒素の上昇）、旁糸球体細胞の肥大、30 mg/kg/日以上群の雌雄で流涎、貧血傾向、100 mg/kg/日以上群の雌雄で便性状の変化（軟便等）、300 mg/kg/日群で腎尿細管の拡張・変性が認められた。認められた変化は本薬の薬理作用に基づく変化であり毒性学的に意義のある変化ではないと判断されたが、100 mg/kg/日以上群で認められた死亡は毒性変化と判断されたことから、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-3、4.2.3.3.2-4）

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHL 細胞を用いる染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、*in vivo* 試験としてマウス及びラットを用いた小核試験が実施された。その結果、CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHL 細胞を用いる染色体異常試験で陽性結果が認められたが、これらは本薬の細胞毒性を介して発現したと考察された。また、他の試験ではいずれも陰性であることから、本薬はヒトに対して遺伝毒性を示す危険性はないと判断された。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性について、マウス及びラットにおける長期がん原性試験が実施され、また、本薬のプロドラッグ体のがん原性について、Tg.rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験が実施されたが、どちらの試験においても腫瘍性病変の増加が認められなかったことから、本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は低いと判断された。

1) マウスにおける長期がん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1-3）

B6C3F1/CrlBR マウス（雌雄各 n=50）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日を 2 年間混餌投与した。本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、血液学的検査値の変化（赤血球数の低値等）、旁糸球体細胞の肥大、慢性進行性腎症、乳頭部の微小結石、尿細管の所見（好酸性化、限局性硝子化、壊死、拡張）が認められた。

2) ラットにおける長期がん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1-6）

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=50）に本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 2 年間混餌投与した。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、腎臓の旁糸球体細胞の肥大及び小葉間動脈の内膜増生、副腎球状帯細胞の萎縮が認められた。

3) 本薬のプロドラッグ体の Tg.rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験（添付資料 4.2.3.4.2-2）

Tg.rasH2 マウス（雌雄各 n=25）に本薬のプロドラッグ体 50、150 及び 450 mg/kg/日を 26 週間経口投与した。本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬のプロドラッグ体はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、心重量の低値、胸腺重量の低値、尿細管の再生、腎症、旁糸球体細胞の過形成が認められた。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に対する影響に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されなかったが、流産、分娩障害、胎児毒性（胚・胎児死亡率の増加、出生児の生存率の低下等）が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性・胎児移行性（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（2）2）胎盤及び胎児への移行」の項参照）並びに乳汁移行性（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（4）3）乳汁中への排泄」の項参照）が示されている。

1) ラットにおける授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.1-3）

雄性 Wistar ラット（各 n=10）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日を交配 9 週間前から交配期間中を通して、剖検前日までの 14 週間経口投与した。10 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。以上の試験成績において、生殖機能及び胚・胎児の発生に関する所見は認められていないことから、生殖機能及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

SD ラット（雌雄各 n=26）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg/日を雄では交配 9 週間前から交配期間中を通して、剖検前日までの 12 週間、雌では交配前 2 週間から妊娠 12 日あるいは分娩 21 日まで経口投与したとき、3 mg/kg/日群の雌 2 例が分娩障害に関連して死亡あるいは屠殺された。親動物では、3 mg/kg/日以上群の雄及び 10 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少、10 mg/kg/日群で黄体数の減少、着床後胚死亡率の増加が認められ、出生児では、3 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、10 mg/kg/日以上群で離乳率の低下、腎盂拡張が認められた。なお、黄体数については、着床前の死亡率及び着床数に変化がないこと、着床後の胚死亡率については、出生率に影響がなく背景データの範囲内であることから、いずれも毒性学的に危惧すべき変化ではないと判断された。一方で、親動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量の低下は、主評価項目である繁殖行動、生殖機能、胚・胎児に悪影響を及ぼすことが危惧されることから、

当該所見は毒性変化と判断された。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 1 mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は 1 mg/kg/日、胚に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

2) ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラット（各 n=22~25）に本薬 3、10、30 及び 100 mg/kg/日を妊娠 6 から 17 日まで経口投与した。母動物では、10 mg/kg/日以上で群で体重増加抑制、摂餌量の減少、胃粘膜の赤色巣が認められ、胎児では、30 mg/kg/日以上で群で骨化仙尾椎数の低値、100 mg/kg/日群で体重の低値が認められた。なお、胎児体重の低値は母動物の低体重に起因した変化と判断されたが、母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量の低下は毒性変化と判断されたことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-4）

妊娠 JW ウサギ（各 n=13~15）に本薬 20、100 及び 500 mg/kg/日を妊娠 6 から 18 日まで経口投与したとき、100 mg/kg/日群の 1 例及び 500 mg/kg/日群の 8 例が腎障害のため死亡した。母動物では、500 mg/kg/日群で体重減少、摂餌量の減少、流産、糞便量の減少が認められ、胎児では、500 mg/kg/日群で着床後の胚・胎児死亡率の増加等が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-2、4.2.3.5.3-3）

妊娠 SD ラット（各 n=22~25）に本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 15 日から授乳 21 日まで経口投与したとき、1 mg/kg/日以上で群で 1 例以上が分娩障害のために死亡、あるいは切迫屠殺された。母動物では、1 mg/kg/日以上で群で胃粘膜の赤色層、10 mg/kg/日以上で群で体重低値、摂餌量の低下が認められ、出生児では、1 mg/kg/日以上で群で死産児数の増加、生後 4 日生存率の低下、腎盂拡張、10 mg/kg/日以上で群で体重の低値、離乳率の低下、生産児数の減少、腎表面の粗造化、30 mg/kg/日群で妊娠期間の短縮、着床数の減少、F2 性比の異常、分娩障害が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量及び出生児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日未満と判断された。

妊娠 SD ラット（各 n=17~20）に本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を妊娠 15 日から授乳 21 日まで経口投与した。母動物では、本薬投与に起因した影響は認められなかったが、出生児では、0.3 mg/kg/日群で腎盂拡張及び尿管拡張が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.3 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験（添付資料 4.2.3.7.1-1）

本薬の抗原性試験について、能動的全身アナフィラキシー反応（以下、「ASA 反応」）、同種受身皮膚アナフィラキシー反応（以下、「HmPCA 反応」）及び異種受身皮膚アナフィラキシー反応（以下、「HtPCA 反応」）を指標とした抗原性試験が実施された。

①モルモットを用いた抗原性試験

雄性 Hartley モルモット（各 5 例）に本薬 2 mg/kg あるいは本薬 2 mg/kg+Ovalbumin を 21 回経口投与又は 5 回/3 週皮下投与して感作し、初回感作の 33 日後に本薬 2 mg/kg を静脈内投与して惹起した。その結果、本薬投与群で ASA 反応は認められなかった。

ASA 反応に使用した動物の初回感作 29 日後に血清を採取し、雄 Hartley モルモット（各 2 例）に皮内投与した。また、投与 4 時間後に 1%エバンスブルー溶液と、等量に混合した本薬試験液（最終濃度 2 mg/kg）を静脈内投与した。その結果、HmPCA 反応は認められなかった。

②マウスを用いた抗原性試験

雄性 C3H マウス又は雄性 BALB/c マウス（各 5 例）に本薬 2 mg/kg を 21 回経口投与又は 3 回腹腔内投与して感作した。初回感作 29 日後に血清を採取し、雄 F344/Jcl ラット（各 2 例）に皮内投与した。また、投与 48 時間後に 1%エバンスブルー溶液と、等量に混合した本薬試験液（最終濃度 2 mg/kg）を静脈内投与した。その結果、HiPCA 反応は認められなかった。

2) 代謝物の毒性試験

ヒトにおける本薬の主代謝物である M-II の毒性を検討する目的で以下の試験が実施された。なお、臨床最大用量（40 mg）投与時の曝露量（AUC）と比較すると、M-II を用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における無毒性量投与時の曝露量は、それぞれ 7~11 倍及び 12~18 倍に相当した。

①ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-5）

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=10）に M-II 300、1,000 及び 3,000 mg/kg を 13 週間反復経口投与したとき、投与に起因する死亡例は認められなかった。1,000 mg/kg/日以上以上の群の雄で体重増加抑制が認められた。また、300 mg/kg/日以上以上の群の雄で血液学的検査値の変化（赤血球数の低値等）、1,000 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で血液生化学的検査値の変化（トリグリセリドの低値等）、雄で臓器重量の変化（肝重量の低値等）、3,000 mg/kg/日群の雌で摂餌量の増加が認められたが、いずれも軽微な変化であり、また、病理組織学的検査を含む他の検査に関連する所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断された。以上より、無毒性量は雄で 300 mg/kg/日、雌で 3,000 mg/kg/日と判断された。

②ラットにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-7）

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=10）に M-II 6、20 及び 60 mg/kg を 4 週間反復皮下投与したとき、投与に起因する死亡例は認められなかった。6 mg/kg/日以上以上の群の雌で心重量の低値、60 mg/kg/日群の雌で血液学的検査値の変化（赤血球数の減少等）が認められ、M-II の用量依存的に投与局所の所見（出血、細胞浸潤、筋肉の変性等）が認められた。投与局所の変化については、M-II が臨床的には皮下投与されないことから、毒性学的な意義はないと判断された。また、血液学的検査値の変化は投与局所での出血に関連する二次的反応であること、心重量の変化は程度が軽微であり、病理組織学的検査を含む他の検査に関連する所見が認められないことから、それぞれ毒性学的に意義のある変化ではないと判断された。以上より、

無毒性量は 60 mg/kg/日と判断された。

③イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-8）

ビーグル犬（雌雄各 n=3）に M-II 200、600 及び 2,000 mg/kg を 13 週間反復経口投与したとき、投与に起因する死亡例は認められなかった。200 mg/kg/日以上群の雌雄で軟便あるいは検体様物質を含む便が認められたが、未吸収の被験物質が便中に排泄されたものであり、毒性学的に意義のある変化ではないと判断された。以上より、無毒性量は 2,000 mg/kg/日と判断された。

④イヌにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-10）

ビーグル犬（雌雄各 n=3）に M-II 3、10 及び 30 mg/kg を 4 週間反復皮下投与したとき、投与に起因する死亡例は認められなかった。30 mg/kg/日群の雌雄で血液学的検査値又は血液生化学的検査値の変化（赤血球数の減少等）が認められ、M-II の用量依存的に投与局所の所見（出血、細胞浸潤、筋肉の変性等）が認められた。投与局所の変化については、M-II が臨床的には皮下投与されないこと及び血液学的検査値・血液生化学的検査値の変化は投与局所での出血に関連する二次的反応であることを踏まえ、毒性学的に意義のある変化ではないと判断された。以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

⑤遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-11、4.2.3.7.5-12、4.2.3.7.5-13）

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いる染色体異常試験が実施された。その結果、CHL 細胞を用いる染色体異常試験の 24 時間処理において陽性結果が認められたが、細胞毒性による二次的変化である可能性が高いと判断された。

⑥がん原性試験（添付資料 4.2.3.7.5-14、4.2.3.7.5-16）

i) ラットにおける長期がん原性試験

F344/Jcl ラット（雌雄各 n=50）に M-II 100（雄のみ）、300、1,000 及び 3,000（雌のみ）mg/kg/日を 2 年間経口投与した。M-II 投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、M-II はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、血小板数の低値が認められた。

ii) Tg.rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験

Tg.rasH2 マウス（雌雄各 n=25）に M-II 1.25、3.5 及び 5%（それぞれ、雄で 1,762、5,026 及び 8,134 mg/kg/日、雌で 2,407、6,951 及び 11,182 mg/kg/日）を 26 週間混餌投与した。1.25% 群の雄 2 例、3.5%群の雄 2 例、5%群の雄 1 例及び雌 3 例の鼻腔に血管肉腫が認められたが、対照群と 5%群の雌との対比較では有意差はなかったこと、全器官にみられた血管肉腫の発生頻度は全 M-II 投与群で、対照群と同等であることから、鼻腔の血管肉腫の発生頻度の増加は投薬起因ではないと判断された。また、その他の腫瘍も認められず、M-II は Tg.rasH2 マウスにおいてがん原性を示さないと判断された。

⑦生殖発生毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-17、4.2.3.7.5-19、4.2.3.7.5-21）

i) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

SD ラット（雌雄各 n=20）に M-II 120、600 及び 3,000mg/kg を雄では交配 2 週間前から交配期間中を通して、剖検前日までの 42~45 日間、雌では交配前 14 日間から妊娠 6 日まで経口投与したとき、死亡例は認められなかった。600 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 3,000 mg/kg/日群の雌で摂餌量の増加、3,000 mg/kg/日群の雌雄で灰白色便、着床前及び着床後の胚死亡率の増加が認められた。なお、灰白色便は未吸収の被験物質が便中に排泄されたものと考えられること、摂餌量の増加は体重に対する影響が認められなかったこと、着床前及び着床後の胚死亡率の増加については試験実施施設の背景データ範囲内であったことから毒性学的意義はないと判断された。以上より、親動物の一般毒性及び初期胚発生に対する無毒性量は 3,000 mg/kg/日と判断された。

ii) ラットにおける胚及び胎児発生に関する試験

妊娠 SD ラット（各 n=20）に M-II 120、600 及び 3,000mg/kg を妊娠 6 から 17 日まで経口投与したとき、3,000 mg/kg/日群で灰白色便が認められた。なお、灰白色便は未吸収の被験物質が便中に排泄されたものと考えられること、摂餌量の増加は体重に対する影響が認められなかったことから毒性学的意義はないと判断された。以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 3,000 mg/kg/日と判断された。

iii) ウサギにおける胚及び胎児発生に関する試験

妊娠 JW ウサギ（各 n=18~20）に M-II 300、1,000 及び 3,000mg/kg を妊娠 6 から 18 日まで経口投与したとき、1,000 mg/kg/日群の 1 例が原因不明、3,000 mg/kg/日群の 1 例が無摂餌を示して死亡した。親動物では、3,000 mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制、糞便量及び尿量の減少が認められ、胎児では、3,000 mg/kg/日群で骨格変異発現頻度の高値、骨化仙尾椎数の高値が認められた。なお、骨格変異の発現頻度は試験実施施設の背景データ範囲内であったこと、骨化仙尾椎数の高値は骨化遅延を示すものではないことから、それぞれ毒性学的意義はないと判断された。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3,000 mg/kg/日と判断された。

<審査の概要>

(1) 本薬の毒性プロファイル及び腎毒性について

本薬の毒性プロファイルとして、主だった所見は腎毒性（好塩基性尿細管、尿細管の拡張等）及び腺胃粘膜のびらんであり、いずれの変化も休薬によって回復性が示された。ラット（26 週）及びイヌ（52 週）における無毒性量（ラット：1 mg/kg/日、イヌ：30 mg/kg/日）と、本薬の臨床での 1 日最大用量である 40 mg をヒトに反復投与した際の曝露量（AUC）の比較では、ラットで 0.22 倍、イヌで 2.4 倍であり、ラットにおける安全域は 1 倍未満であったが、申請者は、ラットの無毒性量を規定している所見は、病理組織学的検査における腎臓の諸変化であり、類薬オルメサルタンの試験でも報告されている（Ogata S et al. *J Toxicol Sci.* 29: 37-46, 2004）ことから、本薬の薬理作用に起因する変化であると考察した。

機構は、ラットで安全域が 1 倍未満であることを踏まえ、腎毒性がヒトで発現する可能性につ

いて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎病変の発現機序は明らかではないが、非臨床で認められた腎毒性はその前駆所見として BUN あるいはクレアチニンの増加があり、これらの血液生化学的指標はヒトにおいても腎毒性マーカーとして有用と考えられる。国内第Ⅱ相用量設定試験（CCT-001 試験）を始め、臨床試験においては、本薬投与群における腎機能検査項目の変動は少なく、関連する有害事象を含めプラセボ群及び C.C.投与群と大きな差はなかった。以上より、本薬の腎毒性について、ヒトでのリスクは低いと考える。

機構は、臨床における腎毒性のリスクが他の ARB を超えるものではないという申請者の説明を了承した。

（2）生殖発生毒性について

機構は、ラットで認められた「分娩障害」及びウサギで認められた「流産」について、発現機序を踏まえた上でヒトに対する安全性をどのように担保するのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AⅡが分娩時に子宮筋収縮を誘発することを考慮すると（Hayden LJ et al. *Life Sci.* 45: 2557-60, 1989）、ラットで認められた分娩障害は、本薬の薬理作用に起因し、分娩時の子宮収縮が抑制された結果生じた可能性が考えられる。したがって、当該所見はヒトに対しても発現する可能性は否定できないが、本薬の添付文書（案）では、他の ARB と同様に妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与を禁忌としており、ヒトで分娩障害が生じるリスクを回避する方策は採られている。

また、流産については、母動物の一般状態の悪化によって流産が誘発されることを考慮すると（Sato K et al. *Fund Appl Toxicol.* 35: 49-54, 1997）、発現機序は母動物の一般状態の悪化に起因した二次的な影響であると考えられる。したがって、当該所見は本薬の直接作用を疑わせるものではなく、ヒトに対する外挿性はないと考える。

機構は、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で認められた本薬 30 mg/kg 群における児動物（以下、「F₁ 動物」）の生殖能に関する所見（妊娠期間の短縮、着床数の減少及び分娩障害等）と本薬との因果関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。哺育期間中に低栄養下で飼育された母動物によって哺育された F₁ 動物は、離乳後に正常餌で飼育した場合でも生後 70 日までの体重が対照群に比べて低く、血漿中 LH 濃度の低値及び卵巣重量低値傾向がみられる等、生殖機能の獲得に遅延が生じることが報告されている（Guzman C et al. *J Physiol.* 572: 97-108, 2006）。本試験において、本薬 30 mg/kg 群では哺育期間中に母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられるとともに、F₁ 動物の体重低値が認められていることから、母動物の栄養状態の悪化に伴って F₁ 動物の生殖能の獲得遅延が生じ、交尾、排卵、妊娠等の生殖生理に影響した可能性が考えられる。したがって、当該所見は本薬の直接作用を疑わせるものではなく、ヒトに対する外挿性はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、分娩障害を始め他の ARB で報告されている発生毒性については臨床使用に際して十分に注意する必要がある、他の ARB と同様に添付文書等において適切な注意喚起がなされることによって、臨床現場において、生殖発生毒性に注意を要する患者に本薬が投与されるリスクを回避することは可能と考える。

4. 臨床に関する資料

本項において、本薬のプロドラッグ体のカプセル剤及び錠剤を AZM カプセル剤及び AZM 錠と記載するが、投与量は本薬のプロドラッグ体（AZM 一カリウム塩）としての量で記載する。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬、本薬の代謝物 (M-I 及び M-II) 及び AZM の試料中濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定された。国内臨床試験における本薬、M-I 及び M-II 濃度の定量下限は、血漿では 1 ng/mL であり、尿では 20 ng/mL であった。海外臨床試験 (01-05-TL-536-008 試験) における、血漿中本薬、M-I 及び M-II 濃度の定量下限は、それぞれ 10 ng/mL、2 ng/mL 及び 2 ng/mL であった。本薬のプロドラッグ体を用いた海外臨床試験について、01-05-TL-491-007 試験における血漿中本薬及び M-II の定量下限は、それぞれ 10 ng/mL 及び 2 ng/mL であり、TAK-491_102 試験における血漿中 AZM、本薬、M-I 及び M-II の定量下限は、1 ng/mL、10 ng/mL、2 ng/mL 及び 2 ng/mL、尿中本薬、M-I 及び M-II の定量下限は、いずれの試験でも 50 ng/mL であった。

CCT-005 試験 (第Ⅲ相検証試験)、OCT-002 試験 (腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験)、OCT-003 試験 (重度高血圧症患者を対象とした一般臨床試験)、OCT-006 試験 (長期投与試験) 及び CPH-011 試験 (食事の影響の検討試験) では第Ⅲ相試験製剤が用いられ、第Ⅲ相試験製剤の 20 mg 錠及び 40 mg 錠は申請製剤と同一処方である。また、その他の国内外の臨床試験では第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験製剤が用いられた。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

(1) 異なる製剤間の生物学的同等性

1) 第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で用いた製剤間の相対的 BA 試験 (国内 TAK-536/CPH-009 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験製剤 a (10 mg 錠)、並びに同製剤 b (20 mg 錠及び 40 mg 錠) の絶食下单回投与時の相対的 BA を検討するため、3 群 3 期 (6 投与順序) のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 6 日間以上)。

10 mg 錠 4 錠に対する 20 mg 錠 2 錠の C_{max} 及び AUC_{0-48} の調整済み幾何平均値の比 (90%信頼区間、以下同様) は 1.010 (0.911~1.120) 及び 1.015 (0.957~1.077)、10 mg 錠 4 錠に対する 40 mg 錠 1 錠の C_{max} 及び AUC_{0-48} の調整済み幾何平均値の比は 0.981 (0.885~1.088) 及び 0.982 (0.926~1.042)、20 mg 錠 2 錠に対する 40 mg 錠 1 錠単回経口投与の C_{max} 及び AUC_{0-48} の調整済み幾何平均値の比は 0.971 (0.876~1.077) 及び 0.967 (0.912~1.026) であり、それぞれ生物学的に同等と判断される基準の範囲内 (0.80~1.25) にあった。

2) 第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の溶出試験 (添付資料 5.3.1.2-2)

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の同一含量製剤同士の処方変更水準は、10 mg 錠、20 mg 錠、40 mg 錠それぞれ「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124004 号) (以下、「BE ガイドライン」) における ■ 水準に該当し、■ 溶出試験の成績に基づき、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の同一含量同士の製剤間は生物学的に同等であると判断された。

(2) 食事の影響試験

1) 申請製剤を用いた食事の影響試験（国内 TAK-536/CPH-011 試験、添付資料 5.3.1.1-1）

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 40 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響が、2 群 2 期のクロスオーバー試験で検討された（休薬期間：6 日間以上）。絶食下及び食後投与における $t_{\max}$ の中央値は 2.00 及び 2.00 時間、 $C_{\max}$ は $4,814.1 \pm 932.45$ 及び $4,651.9 \pm 817.92$ ng/mL、 AUC_{0-48} は $33,264.7 \pm 4,477.48$ 及び $30,447.5 \pm 4,012.55$ ng·h/mL、0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）は $33,957.9 \pm 4,669.49$ 及び $31,088.9 \pm 4,184.35$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.936 ± 0.91473 及び 9.906 ± 0.64035 時間であり、絶食下に対する食後の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比は 0.970 (0.893～1.054) 及び 0.916 (0.870～0.965) であった。

2) 第 I 相及び第 II 相試験製剤を用いた食事の影響試験（国内 TAK-536/CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 20 例を対象に、第 I 相及び第 II 相試験製剤 10 mg（10 mg 錠 1 錠）及び 40 mg（10 mg 錠 4 錠）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響が、2 群 2 期のクロスオーバー試験で検討された（休薬期間：6 日間以上）。絶食下に対する食後の $C_{\max}$ 及び 0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-72} 」）の調整済み幾何平均値の比は、本薬 10 mg 投与時 0.903 (0.846～0.963) 及び 0.938 (0.913～0.964) であり、本薬 40 mg 投与時 0.851 (0.733～0.988) 及び 0.930 (0.856～1.011) であった。

(3) 絶対的 BA 試験（海外 01-06-TL-536-016 試験、添付資料 5.3.3.1-2（参考資料））

外国人健康成人 24 例を対象に、第 I 相及び第 II 相試験製剤 40 mg を絶食下で単回経口投与、本薬 10 mg を静脈内投与及び AZM カプセル剤 80 mg を絶食下で単回経口投与する、3 群 3 期（6 投与順序）のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

本薬 40 mg を単回経口投与、10 mg を静脈内投与及び AZM カプセル剤 80 mg を単回経口投与したとき、本薬の 0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-t_{lqc}}$ 」）は $30,676.7 \pm 6,371.95$ 、 $10,276.9 \pm 1,813.82$ 及び $24,900.3 \pm 9,693.51$ ng·h/mL、 $C_{\max}$ は $4,807.727 \pm 1,103.9795$ 、 $2,663.636 \pm 604.7002$ 及び $3,437.727 \pm 1,313.5228$ ng/mL であり、本薬の絶対的 BA は 0.750 ± 0.091209 、第 I 相及び第 II 相試験製剤投与に対する AZM カプセル剤投与の本薬の $AUC_{0-t_{lqc}}$ の調整済み幾何平均値の比は 0.5096 であった。本薬 10 mg を静脈内投与したとき、全身クリアランス (CL) は 0.9838 ± 0.21235 L/h、終末相における分布容積 (V_d) は 16.205 ± 3.32521 L であり、静脈内投与 24 時間後までの本薬の尿中排泄率は $23.247 \pm 18.46\%$ であった。

<審査の概要>

申請者は、申請製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠の BE について、以下のように説明した。第 I 相及び第 II 相試験製剤と申請製剤の 20 mg 錠同士の BE 及び 40 mg 錠同士の BE はそれぞれ国内の BE ガイドラインに則り溶出試験の結果から示されている。また、第 I 相及び第 II 相試験製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠の相対的 BA は国内 TAK-536/CPH-009 試験の成績より国内の BE ガイドラインで規

定された BE の基準の範囲内にあった。以上より、申請製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠は、第 I 相及び第 II 相試験製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠と同様に生物学的に同等であると判断した。

機構は、国内 TAK-536/CPH-009 試験は含量が異なる製剤間の BE を検証することを目的としておらず、BE の判定は ANOVA モデルに基づく比較であることから、本邦の BE ガイドラインに則り、実測値に基づき算出した対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間を示すよう求めた。

申請者は、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48} について、実測値に基づき算出した対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間より、それぞれ BE ガイドラインの生物学的に同等と判断される基準の範囲内 (0.80 ~ 1.25) にあったことを示した。

機構は、以下のように考える。申請製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠の BE を直接検討した試験成績はないものの、第 I 相及び第 II 相製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠の相対的 BA を検討した国内 TAK-536/CPH-009 試験は BE ガイドラインの基準を満たしたデザインで実施されており、実測値に基づく薬物動態パラメータの評価でも BE の基準の範囲内であったことを踏まえると、国内 TAK-536/CPH-009 試験の成績を以て第 I 相及び第 II 相製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠は生物学的に同等であると判断できる。加えて、申請製剤と第 I 相及び第 II 相製剤の同一含量製剤の処方変更水準は 水準であり、 溶出試験の成績に基づき BE が示されていることを踏まえると、申請製剤の 20 mg 錠と 40 mg 錠の BE は示されているものと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) トランスポーター

①Caco-2 細胞透過性 (添付資料 4.2.2.2-8)

Caco-2 細胞を用いて、本薬の ^{14}C -標識体 30 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の頂端膜 (apical : 以下、「A」) 側から基底膜 (basolateral : 以下、「B」) 側、及び B 側から A 側への輸送が検討された。また、P-gp 阻害剤である quinidine、breast cancer resistant protein (以下、「BCRP」) 阻害剤である 、P-gp 及び BCRP 阻害剤である の本薬の透過に対する影響も検討された。

みかけの透過係数 (以下、「Papp」) から算出した本薬の排出比 ($\text{Papp B} \rightarrow \text{A} / \text{Papp A} \rightarrow \text{B}$) は 4.9、quinidine、 及び 添加時の排出比は 4.7、3.0 及び 3.2 であり、本薬の排出比は quinidine の添加による影響を受けず 及び の添加により低下した。また、 添加時の本薬の A $\rightarrow$ B 方向への Papp は $0.0524 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ であり、細胞低透過化合物の mannitol の ^{14}C -標識体の $0.342 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ よりも低かった。

②P-gp 阻害 (添付資料 4.2.2.2-9)

Caco-2 細胞に P-gp 基質である digoxin の ^3H -標識体並びに本薬 0、20、100 及び 500 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の存在下で、digoxin の Caco-2 細胞透過性に及ぼす本薬の影響が検討された。digoxin の排出比 ($\text{Papp B} \rightarrow \text{A} / \text{Papp A} \rightarrow \text{B}$) は 5.8 ~ 7.0 であり、本薬濃度に依存せずほぼ一定の値を示した。

2) 血漿蛋白との結合

①血漿蛋白結合率及び結合蛋白 (添付資料 4.2.2.3-5)

ヒトのプール血漿、4%ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」) 溶液、0.05% α_1 -酸性糖蛋白 (以下、「AGP」) 溶液及び 0.05% AGP/4% HSA 混合溶液に本薬の ^{14}C -標識体 0.3、3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したときの蛋白結合率は、99.5、99.5~99.6%、32.4~73.4%、99.5~99.6%であり、0.05% AGP 溶液では本薬の濃度の上昇とともに蛋白結合率が低下した。

②薬物動態学的相互作用 (添付資料 4.2.2.3-7、4.2.2.3-8、4.2.2.3-9)

臨床において本薬との併用が想定される薬物から選択された 14 薬物 (ワルファリン、ジアゼパム、クロルタリドン、アムロジピン、ピオグリタゾン、ニフェジピン、マニジピン、ジルチアゼム、プロプラノロール、トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、ジゴキシン及びメキシレチン) が本薬の ^{14}C -標識体のヒト血漿蛋白結合に与える影響が検討された。いずれの薬物においても共存下における本薬の ^{14}C -標識体の遊離型薬物濃度は影響を受けず、併用薬物非存在下に対して 100.0~106.0%であった。

臨床において本薬との併用が想定される薬物から 12 薬物 (ワルファリン、ジアゼパム、クロルタリドン、アムロジピン、ピオグリタゾン、ニフェジピン、マニジピン、ジルチアゼム、プロプラノロール、トリクロロメチアジド、フロセミド及びジゴキシン) が選択され、本薬がそれら併用薬物のヒト血漿蛋白結合に与える影響が検討された。本薬共存下におけるマニジピンを除く各併用薬物の遊離型薬物濃度は、本薬非存在下に対して 96.6~102.9%であり、マニジピンの本薬存在下における遊離型薬物濃度は、本薬非存在下に対して 127.3%であった。

3) 血球への分配 (添付資料 4.2.2.3-6)

ヒトの血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.3、3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したときの血球移行率は、1.6~2.4%であった。

4) *In vitro* 代謝

①CYP による本薬の代謝 (添付資料 4.2.2.4-9、4.2.2.4-10)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°Cで 60 分間インキュベートしたとき、M-II が主に生成し、M-II の他に M-I 及び構造未同定の代謝物 UK-A の生成がわずかに認められた。

個体別ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し 37°Cで 60 分間インキュベートしたときの本薬の代謝速度と各 CYP 分子種の基質に対する代謝速度 (CYP1A2: 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化、CYP2A6: クマリン水酸化、CYP2B6: (S)-メフェニトイン *N*-脱メチル化、CYP2C8: パクリタキセル 6 α -水酸化、CYP2C9: ジクロフェナク 4'-水酸化、CYP2C19: (S)-メフェニトイン 4'-水酸化、CYP2D6: デキストロメトルファン *O*-脱メチル化、CYP2E1: クロルゾキサゾン 6-水酸化、CYP3A4/5: テストステロン 6 β -水酸化、CYP4A11: ラウリン酸 12-水酸化) の相関を検討した結果 (■)、本薬の消失速度及び M-II の生成速度はジクロフェナク 4'-水酸化活性 (CYP2C9 活性: $r=0.8221$ 及び $r=0.8410$)、(S)-メフェニトイン *N*-脱メチル化活性 (CYP2B6 活性: $r=0.6156$ 及び

$r=0.5926$)、パクリタキセル 6 α -水酸化活性 (CYP2C8 活性: $r=0.5535$ 及び $r=0.5407$) と相関を示し、M- I の生成速度はパクリタキセル 6 α -水酸化活性 (CYP2C8 活性: $r=0.6405$) と相関を示した。

また、ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し 37°C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬の消失速度は CYP2C9 で最も速く、CYP2C9 での主な代謝物は M- II であった。

②CYP 分子種の代謝活性に対する本薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.4-11)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の基質 (CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: ブプロピオン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (*S*)-メフェニトイン、CYP2D6: ブフラロール、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム及びテストステロン) を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬 0、3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用が検討された。本薬はジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9) 活性に対する弱い阻害作用 (本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ で 37.9%阻害) を示したが、その他の CYP 分子種に対する阻害は 100 $\mu\text{mol/L}$ で 10.1%以下であり、 IC_{50} 値は検討した全ての CYP 分子種に対して 100 $\mu\text{mol/L}$ より高かった。

③CYP3A4 に対する本薬の誘導作用 (添付資料 4.2.2.4-12)

ヒト初代肝細胞を本薬 3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を含む培地中で 3 日間並びに 4 日間培養後、肝細胞のテストステロン 6 β -水酸化活性 (CYP3A 活性) を測定し CYP3A4 に対する本薬の誘導作用が検討された。陽性対照として用いたリファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を曝露した細胞での CYP3A 活性誘導率を 100%としたとき、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 及び陰性対照として用いたジメチルスルホキシド 0.1 vol%を曝露した細胞での CYP3A 活性誘導率は 2.5~3.2%及び 2.2~2.6%であった。

(2) 健康成人における薬物動態

本剤の臨床薬物動態試験成績として、本薬及び本薬のプロドラッグ体を用いた国内外の臨床薬物動態試験成績が提出された。

1) 単回投与試験

①国内単回投与試験 (国内 TAK-536/CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性に、本薬 20、40 及び 80 mg を絶食下で単回経口投与したとき、本薬、M- I 及び M- II の薬物動態学的パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：日本人健康成人に本薬を単回経口投与したときの
本薬、M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータ（提出資料一部改変）

	20 mg (n=9)	40 mg (n=9)	80 mg (n=9)
本薬			
C_{max} (ng/mL)	2,020.1±496.07	4,707.8±1,048.25	8,540.4±1,282.27
t_{max} (h)	1.50 (1.0-3.0)	2.50 (1.5-3.0)	3.00 (1.5-4.0)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	15,475.8±4,413.78	33,892.0±8,109.30	63,445.3±12,280.68
$t_{1/2}$ (h)	13.1548±1.37335	12.7978±1.33390	12.2596±1.47390
尿中排泄率 (%)	16.79±2.290	17.50±4.431	13.63±5.931
M-I			
C_{max} (ng/mL)	411.2±169.30	383.1±118.60	681.3±235.35
t_{max} (h)	1.50 (1.0-3.0)	2.00 (1.5-4.0)	2.50 (1.5-5.0)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2,659.2±1,088.94	2,914.8±978.62	5,372.8±2,320.63
$t_{1/2}$ (h)	11.9670±3.32436	11.7682±1.84312	10.5390±1.79440
尿中排泄率 (%)	0.04±0.053	0.07±0.071	0.11±0.033
M-II			
C_{max} (ng/mL)	448.3±72.57	820.3±94.36	1,570.3±246.54
t_{max} (h)	3.50 (2.5-5.0)	5.00 (3.0-5.0)	5.00 (3.5-6.0)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	9,862.3±2,177.64	17,947.6±3,275.77	37,235.3±7,632.97
$t_{1/2}$ (h)	14.8490±1.35149	14.2511±1.67931	14.1107±1.06230
尿中排泄率 (%)	21.94±3.075	22.21±3.160	21.23±4.015

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

尿中排泄率：投与量に対する投与 72 時間後までの累積尿中排泄率%

②海外単回投与試験（海外 TAK-536/EC-101、添付資料 5.3.3.1-4（参考資料））

外国人健康成人 36 例に、本薬 20、40 及び 60 mg を絶食下で単回経口投与したとき、本薬の t_{max} の中央値はいずれの用量でも 1.50 時間、 C_{max} は 2,106.171±204.447、4,091.423±897.837 及び 5,961.991±1,768.469 ng/mL、 $AUC_{0-t_{lqc}}$ は 15,434.532±2,633.711、28,875.627±7,907.679 及び 40,551.301±11,575.160 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.550±1.388、10.021±1.846 及び 8.862±1.054 時間であった。

③国内 AZM カプセル剤単回投与試験（国内 TAK-491/CPH-001 試験、国内 TAK-491/CPH-005 試験、添付資料 5.3.3.1-6（参考資料）、5.3.3.1-7（参考資料））

日本人健康成人男性に、AZM カプセル剤 20、40 及び 80 mg を絶食下で単回経口投与したとき、本薬の薬物動態学的パラメータは表 6 のとおりであった。AZM は全ての被験者でいずれの測定時点でも定量下限未満であった。

表 6：日本人健康成人に AZM カプセル剤を単回経口投与したときの
本薬の薬物動態学的パラメータ（提出資料一部改変）

	TAK-491/CPH-001 試験			TAK-491/CPH-005 試験
	20 mg (n=9)	40 mg (n=9)	80 mg (n=9)	80 mg (n=10)
C_{max} (ng/mL)	836.7±436.9	2,129.4±1,317.8	5,174.9±2,320.3	6,591.9±2,019.41
t_{max} (h)	4.000 (1.00-6.00)	4.000 (1.50-5.00)	2.500 (1.50-5.00)	1.500 (1.00-4.00)
$AUC_{0-t_{lqc}}$ (ng·h/mL)	7,808.1±3,299.6	15,979.4±6,572.1	39,960.7±14,778.1	47,525.0±13,631.84
$t_{1/2}$ (h)	10.85±1.63	12.52±1.17	11.95±0.82	12.94±1.03

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

④AZM カプセル剤と AZM 錠を投与したときの本薬の相対的 BA を検討した海外試験（海外 01-06-TL-491-015 試験、添付資料 5.3.3.1-11（参考資料））

外国人健康成人 24 例を対象に、AZM カプセル剤 80 mg を絶食下で単回経口投与、若しくは AZM 錠 80 mg を絶食下又は食後単回経口投与する 3 群 3 期（6 投与順序）のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間）。以下、AZM カプセル剤と AZM 錠の海外相対的 BA に関する成績のみ記載する。AZM は全ての被験者でいずれの測定時点でも定量下限未満であった。本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lqc}}$ の平均値（変動係数%）並びに t_{max} の中央値は、AZM カプセル剤を絶食下経口投与したとき、3,714.348 (45.25) ng/mL 及び 25,094.0 (37.07) ng・h/mL 並びに 2.000 時間、AZM 錠を絶食下経口投与したとき、6,098.261 (22.74) ng/mL 及び 40,876.1 (27.65) ng・h/mL 並びに 1.980 時間であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lqc}}$ の調整済み幾何平均値の比（AZM 錠/AZM カプセル剤）は 1.7748 及び 1.7030 であった。

⑤海外 AZM カプセル剤又は AZM 錠単回投与試験（海外 01-05-TL-491-001 試験、海外 TAK-491_101 試験、添付資料 5.3.3.1-8（参考資料）、添付資料 5.3.3.1-9（参考資料））

外国人健康成人男性に、AZM カプセル剤 20、40 及び 80 mg を絶食下で単回経口投与したとき、本薬の薬物動態学的パラメータは表 7 のとおりであった。AZM は全ての被験者でいずれの測定時点でも定量下限未満であった。

表 7：外国人健康成人に AZM カプセル剤を単回経口投与したときの
本薬の薬物動態学的パラメータ（提出資料一部改変）

	20 mg (n=8)	40 mg (n=8)	80 mg (n=4)
C_{max} (ng/mL)	550.125±206.42	1,956.25±771.42	4,155.00±1,126.78
t_{max} (h)	2.515 (2.00-6.00)	3.000 (1.50-6.10)	2.625 (2.13-5.00)
$AUC_{0-t_{lqc}}$ (ng・h/mL)	3,905.8±1,647.68	17,493.8±5,737.79	37,104.1±10,532.98
$t_{1/2}$ (h)	12.426±2.7254	14.966±2.8109	17.559±1.0303

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

外国人健康成人に、AZM 錠 20、40 及び 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態学的パラメータは表 8 のとおりであった。AZM は全ての被験者でいずれの測定時点でも定量下限未満であった。

表 8：外国人健康成人に AZM 錠を単回経口投与したときの
本薬の薬物動態学的パラメータ（提出資料一部改変）

	20 mg (n=8)	40 mg (n=7)	80 mg (n=8)
C_{max} (ng/mL)	979.63±203.511	2,108.57±664.917	4,785.00±1,574.529
t_{max} (h)	2.750 (2.00-3.00)	2.500 (2.50-4.00)	2.250 (1.00-5.00)
$AUC_{0-t_{lqc}}$ (ng・h/mL)	8,267.4±2,478.89	16,207.8±3,685.73	35,281.4±7,876.03
$t_{1/2}$ (h)	10.7239±2.96306	10.1620±1.85640	12.2717±1.50378

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

2) 国内反復投与試験（国内 TAK-536/CPH-002 試験、添付資料 5.3.3.1-3）

日本人健康成人男性に、本薬 20、40 及び 80 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び投与 7 日目の本薬、M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータは表 9 の

とおりであった。また、2日目以降の本薬のトラフ時の血漿中濃度から反復投与4日後までに定常状態に達していると考えられた。

表9：日本人健康成人に本薬を反復経口投与したときの
本薬、M-I及びM-IIの薬物動態学的パラメータ（提出資料一部改変）

	投与1日目			投与7日目		
	20 mg (n=12)	40 mg (n=11)	80 mg (n=12)	20 mg (n=12)	40 mg (n=11)	80 mg (n=12)
本薬						
C_{max} (ng/mL)	2,058.4 ±440.64	4,684.0 ±868.17	9,286.7 ±1,029.92	2,316.8 ±444.23	4,666.3 ±601.31	9,649.9 ±1,212.98
t_{max} (h)	2.50 (1.5-4.0)	2.50 (1.5-3.5)	2.00 (1.5-3.5)	2.50 (2.0-4.0)	2.50 (1.5-3.5)	2.50 (1.5-3.5)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	13,442.4 ±2,988.13	29,355.8 ±4,216.71	59,694.0 ±10,893.79	16,395.4 ±3,731.19	32,874.0 ±5,243.80	65,966.2 ±11,521.89
CL/F (L/h)	1.45 ±0.380	1.28 ±0.199	1.28 ±0.290	1.28 ±0.333	1.24 ±0.175	1.23 ±0.227
$t_{1/2}$ (h)	6.4363 ±1.08938	7.0166 ±1.44842	7.1288 ±1.11333	6.6243 ±1.02455	7.0276 ±0.93222	7.3032 ±1.16046
尿中排泄率 (%)	—	—	—	15.10 ±3.069	14.55 ±2.041	16.62 ±4.503
M-I						
C_{max} (ng/mL)	87.1 ±26.04	247.2 ±257.73	326.9 ±100.13	72.2 ±17.51	175.1 ±53.04	264.2 ±77.79
t_{max} (h)	3.00 (1.5-4.0)	2.00 (1.5-5.0)	2.50 (1.0-4.0)	2.25 (1.5-5.0)	2.50 (1.5-10.0)	2.50 (2.0-8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	534.2 ±161.19	1,045.5 ±334.66	2,233.1 ±702.62	482.4 ±89.48	1,254.4 ±380.28	1,850.1 ±553.85
$t_{1/2}$ (h)	6.6389 ±2.45026	8.6809 ±4.82981	8.7138 ±3.60554	5.6071 ±1.13362	7.4038 ±2.23427	6.7678 ±1.25841
尿中排泄率 (%)	—	—	—	0.05 ±0.052	0.14 ±0.079	0.13 ±0.062
M-II						
C_{max} (ng/mL)	491.3 ±125.24	1,025.5 ±208.35	1,504.4 ±536.35	680.2 ±177.18	1,439.7 ±188.10	1,952.9 ±667.09
t_{max} (h)	4.00 (3.5-6.0)	3.50 (3.5-8.0)	4.00 (4.0-5.0)	4.00 (3.5-6.0)	4.00 (3.5-6.0)	4.00 (3.5-8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	6,865.8 ±1,635.63	15,097.9 ±1,765.38	21,901.2 ±7,080.34	10,288.5 ±2,623.77	21,815.2 ±2,758.24	30,535.8 ±10,284.12
$t_{1/2}$ (h)	12.4621 ±2.69582	14.2253 ±3.84650	13.2677 ±2.84143	12.9930 ±2.34229	13.7297 ±2.87245	13.5758 ±3.17731
尿中排泄率 (%)	—	—	—	19.73 ±2.237	20.10 ±1.986	16.44 ±5.240

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

尿中排泄率：投与量に対する投与168時間後までの累積尿中排泄率%

$AUC_{0-\tau}$ ：0時間から τ 時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積

3) マスバランス試験

①本薬の ^{14}C -標識体を用いたマスバランス試験（海外 01-05-TL-536-014 試験、添付資料 5.3.3.1-5（参考資料））

外国人健康成人男性8例に、本薬の ^{14}C -標識体40mgの水溶性懸濁液を単回経口投与したとき、投与312時間後までに投与した放射能の52.6%が糞便中に、29.3%が尿中に排泄された。血漿中からは主に本薬及びM-IIが検出され、投与2、4、6及び8時間後の血漿中放射能の組成比は、本薬が83.8、76.1、69.5及び62.0%、M-IIが10.0、17.9、23.8及び28.3%であった。その他の成分が血漿中放射能に占める割合は、6.0～9.8%であり、M-Iはいずれの測定時点でも検出されなかった。尿中の放射能の組成比は、本薬が40.2%、M-Iが0.9%、

M-II が 45.5% であり、残りの 13.4% は他の未同定の代謝物であった。糞便中の放射能の組成比は、M-I が 60.1%、M-II が 0.1%、39.8% は他の未同定の代謝物であり、本薬は糞便中には検出されなかった。

②本薬のプロドラッグ体の ^{14}C -標識体を用いたマスバランス試験（海外 01-06-TL-491-012 試験、添付資料 5.3.3.1-10（参考資料））

外国人健康成人男性 8 例に、本薬のプロドラッグ体の ^{14}C -標識体 80 mg の水溶性懸濁液を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までに投与した放射能の 55.3% が糞便中に、41.8% が尿中に排泄された。血漿中からは主に本薬、M-II が検出され、投与 0.08、4 及び 8 時間後の血漿中放射能の組成比は、本薬が、98.9、75.3 及び 63.1%、M-II が、0.3、19.0 及び 29.2% であった。M-I は投与 0.08 時間後に血漿中放射能の 0.1% を占めたが、それ以降の時点では検出されなかった。AZM はいずれの測定時点でも血漿中に検出されず、その他の成分が血漿中放射能に占める割合は、0.7~7.8% であった。

尿中の放射能の組成比は、本薬が 38.2%、M-II が 46.4% 及び M-I が 0.2% であり、AZM は検出されず、残りの 15.2% はその他の未同定の代謝物であった。糞便中の放射能の組成比は、M-I が 48.3% 及び M-II が 0.1% であり、AZM と本薬は糞便中には検出されず、残りの 51.7% は他の未同定の代謝物であった。

(3) 高血圧症患者における薬物動態（TAK-536/CCT-001 試験、添付資料 5.3.5.1-1）

日本人 I 度及び II 度本態性高血圧症患者に本薬 5、10、20、40 及び 80 mg を 4 週間反復経口投与したときの本薬のトラフ濃度は、 61.8 ± 49.48 (n=88)、 102.4 ± 67.34 (n=72)、 208.7 ± 178.80 (n=81)、 387.9 ± 284.56 (n=81) 及び 779.3 ± 508.19 (n=79) であり、12 週間反復経口投与したときの本薬のトラフ濃度は 59.7 ± 48.99 (n=84)、 129.1 ± 128.95 (n=69)、 257.7 ± 217.74 (n=78)、 454.7 ± 443.75 (n=79) 及び 706.7 ± 401.18 (n=76) であった。

また、国内 TAK-536/CCT-001 試験で収集された 420 例 (816 点) の血漿中濃度データのうち、本薬濃度が定量限界未満であった 14 点を除いた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施された。なお、血漿中濃度データはトラフ値のみであったため、〔定常状態のトラフ血漿中濃度 = $\text{Rate} / (\text{CL}/\text{F})$ 〕で表現される CL/F が便宜的に用いられた。なお、Rate は投与速度〔(投与量/日) / 24 h〕を示す。

CL/F に対する共変量の候補として、年齢、性別、体重、BMI、除脂肪量、血清クレアチニン値（以下、「sCr」）、推定糸球体濾過率（以下、「eGFR」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ（以下、「 γ -GTP」）、前治療の有無及び降圧薬（ARB、カルシウム拮抗薬）の前治療の有無が検討された。その結果、最終モデルにおける CL/F の共変量として、年齢、AST 及び sCr が選択され、年齢 65 歳未満に対する 65 歳以上の CL/F 比は 0.79、トラフ濃度比は 1.26、sCr が 0.77 mg/dL 未満の患者に対する 0.77 mg/dL 以上の患者の CL/F 比は 0.89、トラフ濃度比は 1.13、AST が 22 U/L 未満の患者に対する 22 U/L 以上の患者の CL/F 比は 0.88、トラフ濃度比は 1.13 と推定された。

なお、この母集団平均値に基づく CL/F は 4.7 L/h と推定され、日本人健康成人を対象とした反復投与試験である国内 TAK-536/CPH-002 試験での CL/F (1.28~1.45 L/h) に比べ約 3 倍高い値を

示したのは、定常状態での平均血漿中濃度に比べて低値を示すトラフ値の血漿中濃度のみを解析に用いたためであると申請者は説明した。

(4) 内因性要因の検討

1) 年齢、性別及び人種の影響の検討（海外 01-05-TL-536-008、添付資料 5.3.3.1-4）

外国人健康成人 48 例に、本薬 40 mg を絶食下で単回経口投与及び 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（投与 4～8 日目）したときの本薬の薬物動態に及ぼす年齢、性別及び人種の影響が検討された。被験者は、年齢〔高齢者（65～85 歳）／非高齢者（18～45 歳）〕、性別（男性／女性）及び人種（黒人／白人）で層別される 8 グループのいずれかに分類された。本薬の薬物動態学的パラメータに対する年齢及び性別の影響は表 10 のとおりであった。

表 10：本薬の薬物動態学的パラメータに対する年齢及び性別の影響（提出資料一部改変）

	年齢		性別	
	非高齢者 (n=24)	高齢者 (n=24)	男性 (n=24)	女性 (n=24)
単回投与				
C_{max} (ng/mL)	4,580.0±1,307.66	4,531.7±1,285.41	4,283.8±1,179.91	4,827.9±1,347.87
t_{max} (h)	1.500 (1.50-3.00)	1.500 (1.00-3.00)	1.500 (1.00-3.00)	1.500 (1.00-3.00)
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·h/mL)	30,146.8±6,926.52	32,947.0±9,481.03	31,233.5±9,501.07	31,860.3±7,175.12
$t_{1/2}$ (h)	10.623±2.7213	12.390±3.1445 ^{a)}	11.246±2.9379	11.740±3.1848 ^{a)}
反復投与（5 日間）				
C_{max} (ng/mL)	5,267.4±1,240.66 ^{a)}	4,888.7±1,750.98	4,784.8±1,286.09 ^{a)}	5,351.2±1,692.80
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	32,674.9±7,155.33 ^{a)}	32,060.4±11,608.42	32,295.4±9,522.17 ^{a)}	32,424.1±9,858.15

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

a) n=23

2) 腎機能障害を伴う高血圧症患者

①*臨床薬理試験（国内 TAK-536/CPH-005 試験、添付資料 5.3.3.3-2）

日本人正常～軽度腎機能障害患者（eGFR：60 mL/min/1.73 m² 以上、8 例）、中等度腎機能障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、10 例）及び重度腎機能障害患者（eGFR：15 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満、4 例）に本薬 20 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態について、第 1 日目の本薬投与後の C_{max} は 1,983.0±575.64、2,285.9±611.59 及び 1,965.8±428.91 ng/mL、 $AUC_{0-t_{last}}$ は 15,540.1±4,514.66、19,047.4±3,343.64 及び 19,568.9±679.46 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 8.633、9.592 及び 10.73 時間、第 7 日目の本薬投与後の C_{max} は 2,366.1±372.63、2,774.8±439.91 及び 2,576.3±345.97 ng/mL、 $AUC_{0-t_{last}}$ は 21,732.9±7,536.88、25,353.6±5,756.55 及び 30,278.0±9,637.55 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 10.81、11.32 及び 11.91 時間であった。

また、日本人正常～軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者における第 1 日目の本薬投与後の M-II の C_{max} は 457.3±113.97、497.7±128.29 及び 607.0±169.41 ng/mL、M-II の $AUC_{0-t_{last}}$ は 7,223.8±2,027.93、8,855.2±2,314.50 及び 11,645.1±4,889.14 ng·h/mL、第 7 日目の本薬投与後の M-II の C_{max} は 855.4±333.33、

*本試験は日本腎臓病学会が推奨する改訂 MDRD 簡易式に基づき eGFR を算出し実施したが、その後 eGFR の算出式が改訂されたため、試験成績は下記の改訂後の eGFR の算出式に基づき再集計した結果を示した。

男性：eGFR (mL/min/1.73 m²) = $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$

女性：eGFR (mL/min/1.73 m²) = $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$

1,287.1±599.97 及び 2,525.3±348.42 ng/mL、M-II の AUC_{0-tau} は 15,140.1±7,433.39、24,640.6±13,147.94 及び 53,440.8±7,250.27 ng•h/mL、M-II の $t_{1/2}$ の平均値は 30.43、26.29 及び 332.5 時間であった。

②一般臨床試験（国内 TAK-536/OCT-002 試験、添付資料 5.3.5.2-3）

重度腎機能障害患者（eGFR：30 mL/min/1.73 m² 未満）を伴う高血圧症患者 19 例、中等度腎機能障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）を伴う高血圧症患者 22 例を対象に、本薬 10～40 mg を任意漸増法（降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週毎に段階的（10 mg→20 mg→40 mg）に 40 mg まで増量）により 1 日 1 回 10 週間経口投与したときのトラフ時の血漿中薬物濃度が投与開始 2、4、6、8 及び 10 週時点で測定された。重度腎機能障害患者 19 例のうち、4 例が重篤な腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m² 未満）であった。

本薬のトラフ時の平均血漿中濃度は、治療期 2 週（本薬 10 mg 投与時）では、重度腎機能障害患者で 271.1 ng/mL、中等度腎機能障害患者で 163.6 ng/mL、本薬 40 mg 投与時の治療期 6 週（40 mg 投与から 2 週後）、8 及び 10 週では、重度腎機能障害患者でそれぞれ 1,478.8、1,271.4 及び 1,330.2 ng/mL、中等度腎機能障害患者でそれぞれ 620.1、666.3 及び 598.3 ng/mL であった。M-II のトラフ時の平均血漿中濃度は、治療期 2 週（本薬 10 mg 投与時）では、重度腎機能障害患者で 805.7 ng/mL、中等度腎機能障害患者で 376.0 ng/mL、本薬 40 mg 投与時の治療期 6 週（40 mg 投与から 2 週後）、8 及び 10 週では、重度腎機能障害患者でそれぞれ 3,400.2、3,083.1 及び 3,301.7 ng/mL、中等度腎機能障害患者でそれぞれ 1,275.4、1,322.4 及び 1,390.4 ng/mL であった。

3) 肝機能障害被験者（海外 TAK-491_102 試験、添付資料 5.3.3.3-3）

外国人軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類ランク A：スコア 5～6）及び軽度肝機能障害被験者と人種、性別、年齢、体重及び喫煙歴が同様になるように選択された外国人肝機能正常被験者（正常群 A）、並びに外国人中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類ランク B：スコア 7～8）及び中等度肝機能障害被験者と人種、性別、年齢、体重及び喫煙歴が同様になるように選択された外国人肝機能正常被験者（正常群 B）各 8 例に、第 1 日目に本薬のプロドラッグ体 40 mg を単回経口投与、第 4～8 日目に及び本薬のプロドラッグ体 40 mg を反復経口投与した。

正常群 A に対する軽度肝機能障害被験者の本薬のプロドラッグ体単回投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-tlqc} の平均値の比（軽度肝機能障害被験者/正常群 A、以下同様）は 1.1187 及び 1.3853、 $t_{1/2}$ の平均値は正常群 A で 11.01 時間、軽度肝機能障害被験者で 13.29 時間、第 8 日目の本薬のプロドラッグ体投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-tau} の平均値の比は 0.9233 及び 1.2792 であった。正常群 B に対する中等度肝機能障害被験者の本薬のプロドラッグ体単回投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-tlqc} の平均値の比（中等度肝機能障害被験者/正常群 B、以下同様）は 1.0127 及び 1.5186、 $t_{1/2}$ の平均値は正常群 B で 11.29 時間、中等度肝機能障害被験者で 14.20 時間、第 8 日目の本薬のプロドラッグ体投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-tau} の平均値の比は 1.1794 及び 1.6440 であった。AZM は全ての被験者でいずれの測定時点でも定量下限未満であった。

正常群 A に対する軽度肝機能障害被験者の本薬のプロドラッグ体単回投与後の M-II の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ の平均値の比は 0.9448 及び 1.3465、第 8 日目の本薬のプロドラッグ体投与後の M-II の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ の平均値の比は 1.0977 及び 1.2725 であった。正常群 B に対する中等度肝機能障害被験者の本薬のプロドラッグ体単回投与後の M-II の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ の平均値の比（中等度肝機能障害被験者/正常群 B）は 0.8854 及び 1.1884、第 8 日目の本薬のプロドラッグ体投与後の M-II の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ の平均値の比は 1.1866 及び 1.3583 であった。

(5) 薬物相互作用試験

1) フルコナゾール及びケトコナゾール（海外 01-04-TL-536-005 試験、添付資料 5.3.3.4-1（参考資料））

外国人健康成人 36 例を対象に、第 1 日目に本薬 40 mg を単回経口投与後、第 4～9 日目にフルコナゾール 200 mg 又はケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 6 日間経口反復投与した後、第 10 日目に本薬 40 mg とフルコナゾール 200 mg 又はケトコナゾール 400 mg を単回経口併用投与したときの、本薬の薬物動態に及ぼすフルコナゾール及びケトコナゾールの影響が検討された。

本薬単独投与に対するフルコナゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間、以下同様）は 1.1408（1.0806～1.2043）及び 1.4205（1.3624～1.4810）であり、本薬単独投与に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 0.6752（0.6070～0.7510）及び 0.7945（0.7160～0.8817）であった。

2) ワルファリン（海外 01-05-TL-536-009 試験、添付資料 5.3.3.4-3（参考資料））

外国人健康成人 34 例を対象に、プロトロンビン時間国際標準化比（以下、「INR」）値を 1.2～1.8 の間を維持する用量としてワルファリン 1～10 mg を 1 日 1 回 7 日間（必要に応じ、2 日まで延長可能）投与した後、本薬 40 mg 又はプラセボと固定用量のワルファリンを 1 日 1 回 7 日間経口反復併用投与したときの、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす本薬の影響が検討された。プラセボ併用投与群に対する本薬併用投与群の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の調整済み幾何平均値の比は、(S)-ワルファリンで 1.0680（1.0092～1.1301）及び 1.0375（1.0000～1.0764）、(R)-ワルファリンで 1.0242（0.9699～1.0816）及び 1.0159（0.9785～1.0548）であった。本薬併用による INR 及びプロトロンビン時間（秒）の変化量（投与量－投与 12 時間後）への影響は認められなかった。

3) グリブライド（海外 01-05-TL-536-010 試験、添付資料 5.3.3.4-4（参考資料））

外国人健康成人 32 例を対象に、第 1 日目にグリブライド（CYP2C9 基質）5 mg を単回経口投与後、第 3～9 日目に本薬 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口反復投与した後、第 10 日目に本薬 40 mg 又はプラセボとグリブライド 5 mg を単回経口併用投与したときの、グリブライドの薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。グリブライド単独投与に対する本薬併用投与時のグリブライドの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ の調整済み幾何平均値の比は 0.953（0.879～1.034）及び 1.002（0.938～1.070）であった。

4) ピオグリタゾン（海外 01-04-TL-536-006 試験、添付資料 5.3.3.4-5（参考資料））

外国人健康成人 30 例を対象に、本薬 40 mg、ピオグリタゾン 45 mg 及び本薬 40 mg とピオグリタゾン 45 mg との併用で 1 日 1 回 7 日間経口反復投与したときの薬物動態学的相互作用が 3 群 3 期（6 投与順序）のクロスオーバー試験で検討された（休薬期間：7 日間以上）。本薬単独投与に対するピオグリタゾン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の調整済み幾何平均値の比は 1.0063（0.9475～1.0687）及び 1.0133（0.9780～1.0499）であり、ピオグリタゾン単独投与に対する本薬併用投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の調整済み幾何平均値の比は、ピオグリタゾンで 1.1435（1.0031～1.3034）及び 1.0737（0.9942～1.1594）、ピオグリタゾンの代謝物 M-III で 1.0220（0.9801～1.0656）及び 1.0107（0.9672～1.0561）、ピオグリタゾンの代謝物 M-IV で 1.0614（0.9963～1.1309）及び 1.0441（0.9887～1.1026）であった。

5) メトホルミン（海外 01-05-TL-536-011 試験、添付資料 5.3.3.4-6（参考資料））

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 40 mg を 1 日 1 回 7 日間、メトホルミン 500 mg を 1 日 2 回（朝夕）7 日間及び本薬 40 mg を 1 日 1 回とメトホルミン 500 mg を 1 日 2 回（朝夕）との併用で 7 日間経口反復投与したときの薬物動態学的相互作用が 3 群 3 期（6 投与順序）のクロスオーバー試験で検討された（休薬期間：7 日間）。本薬単独投与に対するメトホルミン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の調整済み幾何平均値の比は 0.9695（0.9092～1.0337）及び 1.0556（1.0094～1.1039）であり、メトホルミン単独投与に対する本薬併用投与時のメトホルミンの $C_{\max}$ 及び 0 時間から投与 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-12} ）の調整済み幾何平均値の比は 0.8170（0.7407～0.9011）及び 0.8022（0.7376～0.8725）であった。

6) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルフアン、ミダゾラム、フェキソフェナジン（海外 01-04-TL-536-004 試験、添付資料 5.3.3.4-2（参考資料））

外国人健康成人 24 例に、第 1 日目にカフェイン（CYP1A2 基質）200 mg、トルブタミド（CYP2C9 基質）500 mg、デキストロメトルフアン（CYP2D6 基質）30 mg、ミダゾラム（CYP3A4 基質）4 mg 及びフェキソフェナジン（P-gp 基質）60 mg を被相互作用薬のカクテルとして単回経口投与後、第 4～7 日目に本薬 40 mg を 1 日 1 回 4 日間経口反復投与した後、第 8 日目に本薬 40 mg とカクテルを単回経口併用投与したとき、本薬は各被相互作用薬及びそれらの代謝物の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t_{1/2}}$ にほとんど影響を及ぼさなかった。

7) ジゴキシシン（海外 TAK-491_104 試験、添付資料 5.3.3.4-7（参考資料））

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬のプロドラッグ体 80 mg を 1 日 1 回 10 日間、ジゴキシシン 200 μ g を 1 日 1 回 10 日間、及び本薬のプロドラッグ体 80 mg とジゴキシシン 200 μ g との併用で 1 日 1 回 10 日間経口反復投与したときの薬物動態学的相互作用が 3 群 3 期（6 投与順序）のクロスオーバー試験で検討された（休薬期間：10 日間）。本薬のプロドラッグ体単独投与に対するジゴキシシン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の調整済み幾何平均値の比は 1.0033（0.9203～1.0937）及び 0.9843（0.9435～1.0269）であり、ジゴキシシン単独投与に対する本薬のプロドラッグ体併用投与時のジゴキシシンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の調整済み幾何平均値の比は 0.9429（0.8535～1.0417）及び 1.0287（0.9780～1.0821）であった。ジゴキシシンの腎クリア

ランスの平均値はジゴキシンを単独投与したとき 4.84 L/h、ジゴキシ人と本薬のプロドラッグ体を併用投与したとき 5.20 L/h であった。

(6) 臨床薬力学試験

1) 本薬のプロドラッグ体を用いた QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討 (海外 01-05-TL-491-007 試験、添付資料 5.3.3.1-12)

外国人健康成人 60 例を対象に、本薬のプロドラッグ体 320 mg を単回経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響が、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ対照、3 群 3 期 (6 投与順序) のクロスオーバー法で二重盲検試験により検討された (休薬期間: 7 日間)。

本薬及び M-II の AUC_{0-inf} の平均値は 129,225.4 及び 67,968.7 ng·h/mL、 C_{max} の平均値は 16,700.52 及び 3,076.897 ng/mL、 t_{max} の中央値は 2.20 及び 5.08 時間であった。QTcF (Fridericia 補正法を用いて補正した QTc 間隔) 及び QTcI (被験者固有のべき数により補正した QTc 間隔) のベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本薬のプロドラッグ体投与とプラセボ投与との差はそれぞれ投与 2 時間後及び投与 1.5 時間後に最大となり、その差 (両側 90%信頼区間) は 0.8 msec (-1.7~3.2 msec) 及び 1.9 msec (-0.6~4.5 msec) であり、いずれの測定時点においても両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec を超えなかった。なお、モキシフロキサシン投与とプラセボ投与との最大の差 (両側 90%信頼区間) は、それぞれ 8.8 msec (6.3~11.3 msec) 及び 9.6 msec (7.0~12.2 msec) であった。

2) AII による昇圧効果に対する本薬の影響 (海外 GHBA-328 試験、添付資料 5.3.4.1-1 (参考資料))

外国人健康成人男性 8 例を対象に、AII 負荷条件下で本薬 0.3、1、5 及び 20 mg 並びにプラセボを用量漸増法で単回経口投与したときの薬力学的作用が二重盲検試験により検討された。AII は、被験者毎に 1 µg/mL の濃度を 10 ng/kg から 5 ng/kg 刻みで増量しながらボーラス投与 (各投与の間隔は 15 分間) し、臥位収縮期血圧が 25~40 mmHg 上昇した時点での投与量を採用した。

収縮期血圧の AII 昇圧反応に対する抑制率の平均値は、本薬 0.3 mg では投与 3~9 時間後にかけて 22~32%、1 mg では投与 1.5~9 時間後にかけて 23~62%、5 及び 20 mg では投与 0.5~32 時間後にかけて、それぞれ 27~78%及び 16~83%であり、本薬 0.3、1、5 及び 20 mg での投与 32 時間後の抑制率は、5、7、35 及び 55%であった。拡張期血圧の AII 昇圧反応に対する抑制率の平均値は、本薬 0.3 mg では投与 2.5~9 時間後にかけて 28~46%、1 mg では投与 1.5~9 時間後にかけて 33~71%、5 及び 20 mg では投与 0.5~32 時間後にかけて、それぞれ 28~92%及び 35~92%であった。本薬 0.3、1、5 及び 20 mg での投与 32 時間後の抑制率は 10、27、46 及び 74%であった。

<審査の概要>

(1) 本薬のプロドラッグ体を用いた臨床薬物動態試験成績を本剤の臨床データパッケージに利用することの妥当性について

申請者は、本薬のプロドラッグ体は生体内で主に腸管で速やかに加水分解され活性本体である本薬に変換される旨説明し、海外で実施した AZM 錠の試験成績を本剤の臨床データパッケージ

に利用するにあたり、以下 1) ～4) のとおり薬物動態の類似性を検討した。

日本人における本剤と外国人における AZM 錠の薬物動態の比較方法を図 1 に示す。

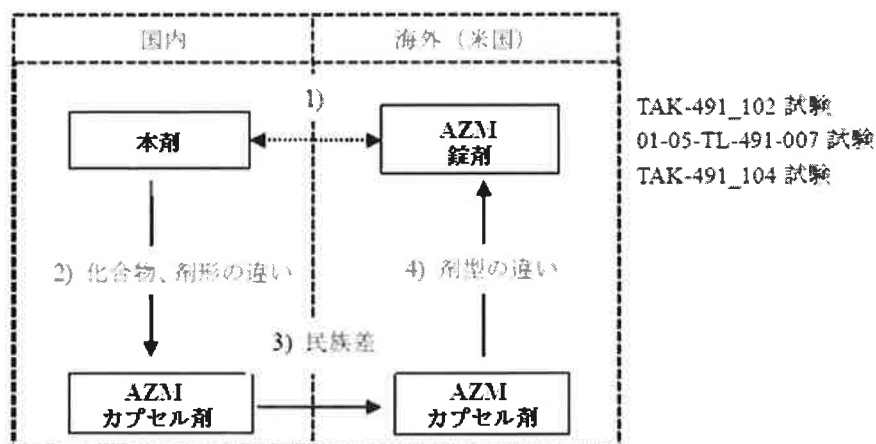


図 1：日本人における本剤と外国人における AZM 錠の薬物動態の比較
(提出資料一部改変)

1) 日本人における本剤投与時と外国人における AZM 錠投与時の薬物動態の比較

日本人の本剤の経口単回投与時 (CPH-001 試験) 及び外国人の AZM 錠の経口単回投与時 (TAK-491_101 試験) における本薬の t_{max} (中央値) は 1.50～3.00 時間及び 2.250～2.750 時間、 $t_{1/2}$ (平均値) は 12.2596～13.1548 時間及び 10.1620～12.2717 時間であった。なお、AZM 錠を投与した TAK-491_101 試験では、全ての被験者でいずれの測定時点でも AZM は定量下限未満であった。本薬及び M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、いずれにおいても投与量に応じて増加し、本剤投与時に対する AZM 錠投与時の本薬の相対的 BA (AUC 比) は約 50～60%、M-II の相対的 BA は約 50～60% であり、いずれの用量でも本薬及び M-II の組成比に大きな違いはなかった。同一用量を投与したときの本薬の C_{max} の比は約 50～60%、M-II では約 50～80% であった。したがって、日本人の本剤投与時と外国人の AZM 錠投与時において、本薬の BA に差が認められたものの、吸収後の本薬の薬物動態に大きな差はないと考えられた。

2) 日本人における本剤投与時と AZM カプセル剤投与時の薬物動態の比較

日本人における本剤の経口単回投与時 (CPH-001 試験) 及び AZM カプセル剤の経口単回投与時 (TAK-491/CPH-001 試験) において、本薬の t_{max} (中央値) は 1.50～3.00 時間及び 2.500～4.000 時間、 $t_{1/2}$ (平均値) は 12.2596～13.1548 時間及び 10.8469～12.5223 時間であった。本薬及び M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、いずれにおいても投与量に応じて増加した。本剤投与時に対する AZM カプセル剤投与時の本薬の AUC 比は約 50～60%、M-II の AUC 比は約 50～60% であった。本薬の C_{max} の比は約 40～60%、M-II では約 40～50% であった。したがって、日本人における本剤投与時と AZM カプセル剤投与時において、本薬の BA に差が認められたものの、吸収後の本薬の薬物動態に大きな差はないと考えられた。

3) AZM カプセル剤投与時の薬物動態の民族差の異同

国内外の AZM カプセル剤単回投与試験 (TAK-491/CPH-001 及び TAK-491/CPH-005 試験、並びに 01-05-TL-491-001 試験) の成績に基づき本薬の薬物動態の民族差を検討したところ、 AUC_{0-inf} 及び C_{max} は日本人及び外国人のいずれにおいても用量線形性を示し、体重差を調整後の日本人に対する外国人の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の切片の比の両側 95%信頼区間はいずれも 0 を含んでおり、日本人と外国人で類似した用量線形性を示したため、AZM カプセル剤投与時の本薬の薬物動態は、日本人及び外国人とで大きな差はないと考えられた。

4) 外国人における AZM 錠及び AZM カプセル剤投与時の薬物動態の比較

外国人の健康成人を対象に、AZM 錠と AZM カプセル剤の相対的 BA を検討した結果 (01-06-TL-491-015 試験)、本薬の AUC 及び C_{max} は、AZM カプセル剤投与時と比して AZM 錠投与時で約 68%及び約 77%高かったが、本薬の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、AZM 錠と AZM カプセル剤投与時で同様であり、AZM 錠及び AZM カプセル剤投与時において、吸収後の本薬の薬物動態に差はないと考えられた。

以上の 1) ～4) の成績から、日本人の本剤投与時と外国人の AZM 錠投与時において、BA に差が認められたものの、吸収後の本薬の薬物動態に差異はないと考えられ、AZM 錠を用いた海外臨床薬理試験成績を利用することは可能と考えた。

なお、QT/QTc 試験 (01-05-TL-491-007 試験) での曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、本薬の申請用法・用量における最大用量である 40 mg を日本人健康成人に経口単回投与したときのそれぞれ約 3.8 及び 3.5 倍であることから、日本人の高血圧症患者に本薬 40 mg を投与した場合においても QT/QTc 間隔に及ぼす影響はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者における薬物動態を検討した海外 TAK-491_102 試験を含め、AZM は血漿中 AZM 濃度の測定が実施されなかった QT/QTc 試験 (01-05-TL-491-007 試験) 以外の AZM カプセル剤又は AZM 錠を用いたいずれの試験でも血漿中より検出されていないこと、日本人の本剤の経口単回投与時と外国人の AZM 錠の経口単回投与時の比較においては、BA の違いに留意する必要があるものの、本薬の薬物動態に顕著な違いは認められていないこと、AZM カプセル剤投与時の本薬の薬物動態の成績から吸収後の本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないと考えられることから、肝機能障害患者における本薬の薬物動態及びジゴキシンと本薬との相互作用について、AZM 錠を使用した海外試験を利用して考察することは可能と判断した。また、QT/QTc 試験 (01-05-TL-491-007 試験) における本薬の曝露量は申請用法・用量における最大用量である本薬 40 mg を日本人に投与したときの曝露量を上回ると考えられ、国内外の臨床試験成績より、本薬の QT/QTc を含めた心電図所見への影響に国内外差を示唆する所見もみられていないことから、海外で AZM 錠を使用して実施された試験成績を日本人の QT 延長リスクを評価することは可能と判断した。

(2) 腎機能障害患者に対する注意喚起について

機構は、1) 正常～軽度腎機能障害患者 ($eGFR$: 60 mL/min/1.73 m^2 以上) と比較して中等度腎機能障害患者 ($eGFR$: 30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満) の C_{max} 、AUC はそれぞれ 17.3%、16.7%

高く、中等度腎機能障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）と比較して重篤な腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m² 未満）のトラフ時血漿中薬物濃度は 51.0～91.9%高かったこと、2) 本薬の主代謝物である M-II の C_{max} 及び AUC が重度腎機能障害患者（eGFR：15 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満）では正常～軽度腎機能障害患者（eGFR：60 mL/min/1.73 m² 以上）に比べて 195.2 及び 253.0%高かったこと、3) 重篤な腎機能障害（eGFR：15 mL/min/1.73 m² 未満）を有する高血圧症患者に対する本薬の使用経験は少ないこと、4) 腎機能障害患者に ARB である本薬を投与した場合、腎機能を悪化させるおそれがあることを踏まえ、腎機能障害患者への本薬の投与について、腎機能障害の程度によっては 20 mg より低用量で開始すること、あるいは 20 mg を最高用量とすること等、薬物動態の観点から用量調節に関し注意喚起を行う必要性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。重篤な腎機能障害患者では、中等度腎機能障害患者に比して本薬の曝露量が増加する傾向がみられ、安全性についても投与経験が少ないこと、また一般に ARB では腎機能障害患者において腎機能を悪化させるおそれがあるとされていることから、本薬を慎重に投与することが望ましいと考え、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うなど慎重に投与するよう、添付文書で注意喚起することとする。

一方、最高用量については、腎機能障害患者では日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009（以下、「JSH2009」）において心血管イベント発症予防の観点から一般の高血圧症患者以上に厳格な血圧管理が求められていること、さらに降圧目標の達成には多剤併用療法が必要となる等、一般の高血圧症患者に比べ腎機能障害患者での血圧管理は極めて困難であることが報告されていること（Bakris GL et al. *Am J Kidney Dis.* 36: 646-61, 2000）から、降圧目標の達成のためには安全性に問題ない限り、投与量を増量する必要があると考え、申請用法・用量の上限とは別に上限規定を設けなかった。

重度から軽度腎機能障害患者（eGFR：30 mL/min/1.73 m² 以上）については、本薬の有効性及び安全性が腎機能の程度に応じて変わることはないと考えられたことから、開始用量及び増量に関して新たな注意喚起を設ける必要性はないと考えた。

なお、重度腎機能障害患者（eGFR：15 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満）に本薬 20 mg を投与したとき（CPH-005 試験）、M-II の C_{max} 及び AUC が大きく増加する傾向がみられたが、M-II の AT₁ 受容体阻害作用は本薬の約 1/1,000 と非常に弱く（「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、最大用量 40 mg を投与した場合でも M-II の無毒性量を超える可能性は低いと考えられた（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）。さらに、重度から軽度腎機能障害患者において本薬の有効性及び安全性が腎機能の程度に応じて変わることはなかったことから、重度腎機能障害患者における M-II の曝露量の増加は臨床的に問題ないと考えた。

機構は、透析患者への投与の可否及び投与が可能と考える場合は具体的な注意喚起の要否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした本薬の薬物動態試験（CPH-005 試験）及び一般臨床試験（OCT-002 試験）は、透析患者を除外して実施したため、透析患者での本薬の薬物動態は腎機能障害患者を対象とした本薬のプロドラッグ体の薬物動態試験の成績から検討した。

本薬のプロドラッグ体投与後の本薬の t_{max}（中央値）は、末期（透析治療中）及び重度腎機能

障害患者（クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）：30 mL/min 未満、透析を必要としない患者）で 3.5 及び 2.5 時間、 $t_{1/2}$ （平均値）は 11.0 及び 17.2 時間であった。重度腎機能障害患者の本薬の AUC_{0-inf} は、健康成人に比べて 95%、 C_{max} は 34%高かったが、透析治療中の末期腎機能障害患者の本薬の AUC_{0-inf} は、健康成人（CrCL：80 mL/min 以上）に比べて 4%の増加であり、 C_{max} は 14%低かった。また、本薬は血液透析により除去されなかった。したがって、薬物動態の観点からは透析患者においても本薬を重度（eGFR：15 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満）又は重篤な腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m² 未満）と同様に使用することは可能と考えた。

しかしながら、透析患者に対する本薬の安全性は検討しておらず、また一般に透析患者では循環血漿量の減少等によりレニン活性が亢進し、ARB 投与により急激に血圧が低下することがあるため、透析患者へは慎重に投与することが望ましいと考え、透析患者では、低用量から投与を開始する等、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するよう、添付文書で注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者において本薬の曝露量が増加するとの観点からは、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、低用量から投与を開始することは妥当と考えるが、腎機能障害患者においては本薬の曝露量が増加することに加え、腎機能障害患者に ARB である本薬を投与した場合、腎機能を悪化させるおそれがあること等から、腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については臨床の項で引き続き検討する（「4. (iii) <審査の概要> (3) 1) 腎機能障害患者への投与について」及び「4. (iii) <審査の概要> (2) 1) ③低用量（20 mg 未満）の投与について」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者に対する注意喚起について

機構は、本薬は肝臓で代謝されることが示唆されていること、中等度肝機能障害被験者における反復投与時の本薬の C_{max} 及び AUC は健康成人と比較して 17.9 及び 64.4%増加していること、高度肝機能障害患者における本薬の使用経験はないことを踏まえ、添付文書（案）における肝機能障害患者に対する注意喚起の妥当性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は中等度肝機能障害被験者で肝機能の低下に伴い AUC 及び C_{max} が増加する傾向がみられ、高度肝機能障害患者では本薬の使用経験はないものの、本薬の肝機能障害患者における血中濃度の増加の程度は既存の ARB に比して特に高いものではなく、肝機能障害患者での血中濃度の増加リスクが既存の ARB と比べて特に高いとは考えられない。また、国内の用量設定試験（CCT-001 試験）では本薬の申請用量の最高用量（40 mg）の 2 倍の用量である 80 mg までの安全性が確認されており、中等度までの肝機能障害患者において安全性リスクが大きく増加することはないと考えられる。さらに、本薬の臨床試験（CCT-001 試験及び CCT-005 試験）の肝機能関連事象及び肝機能関連検査値（総ビリルビン、ALT、AST 及び γ -GTP）成績から、本薬において試験の対照薬とされた C.C.を超える肝機能障害のリスクは認められていない。

以上を踏まえ、本薬の添付文書（案）の「慎重投与」の項では、肝機能障害患者に対して、既存の ARB と同様に肝機能障害患者で血中濃度が増加する旨記載しており、さらに高度肝機能障害患者に対する使用経験についても明記している。したがって、本薬の肝機能障害患者に対する注意喚起は添付文書（案）の記載が妥当と考える。

機構は、治験の対象から除外されたような肝機能障害を有する患者においても、低用量からの投与を検討する必要はないか説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。上述したとおり、肝機能障害患者での本薬の血中濃度の増加リスクが既存の ARB と比べて特に高いとは考えられない。また、CCT-001 試験において、本薬 5～80 mg までを開始用量として固定用量で投与したとき ARB の副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象等を含め有害事象の発現頻度が投与量に応じて増加又は程度が悪化する傾向はみられず、本薬 80 mg までの安全性に問題はなかったことから、血中濃度の増加に伴い安全性リスクが大きく増加する可能性は低いと考える。したがって、肝機能障害患者に対して本薬 20 mg を開始用量とすることで、安全性リスクが大きく増加する可能性は低いと考えられることから、低用量からの投与を推奨する必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。肝機能障害を有する被験者において本薬の曝露量の増加が認められているものの、薬物動態の観点からのみからは肝機能障害患者において一律に本薬の用量調節を行う等の注意喚起を行う必要性は低いと考えるが、添付文書では肝機能障害患者において本薬の曝露量が増加すること及び高度肝機能障害患者では本薬の使用経験がないことを適切に注意喚起することが必要と考える。肝機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については臨床の項において引き続き検討する（「4. (iii) <審査の概要> (3) 2) 肝機能障害患者への投与について」の項参照）。

(4) BCRP を介した薬物動態学的相互作用が起こる可能性について

機構は、本薬は、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験から BCRP 又はその他のトランスポーター若しくはそれら両方の基質であることが示唆されていることから、BCRP を介した薬物動態学的相互作用が起こる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬について BCRP を介した薬物相互作用が起こる可能性は否定できないが、本薬の絶対的 BA は 75%であったことから、本薬の吸収率は高いと考えられ、本薬を BCRP やその他の排出トランスポーターに対する阻害剤と併用した場合でも、本薬の吸収率の上昇は限られた範囲に留まり、併用薬物が本薬の体内動態に及ぼす影響は小さいと考えられる。

一方、本薬と BCRP 基質とを併用した場合に本薬が併用薬物の体内動態に及ぼす影響を推察できる非臨床データを取得していない。しかしながら、これまでに BCRP 阻害を介して併用薬物の血漿中濃度が上昇し、臨床上問題となる事例は報告されていないため、本薬についても併用した BCRP 基質の薬物動態に顕著な影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明より、併用薬物による BCRP を介した薬物相互作用が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考えられ、現時点で特段の注意喚起は不要であると判断した。ただし、本薬と BCRP 基質を併用した場合に本薬が併用薬物の体内動態に及ぼす影響については、推察可能な成績が得られておらず、本薬が BCRP 基質の血中動態に影響を与えることは否定出来ないため、製造販売後に新たな情報が得られれば、必要に応じて対応していくことが必要と考える。

(5) CYP2C9 阻害剤との併用について

機構は、本薬はヒト CYP2C9 発現ミクロソームにより M-II へ代謝されることが示されており、フルコナゾールとの薬物動態学的相互作用を検討した海外 01-04-TL-536-005 試験の結果、フルコナゾールとの併用により本薬の AUC_{0-inf} 及び C_{max} が 42 及び 14% 増加することが示されていることから、フルコナゾールや他の CYP2C9 阻害剤を併用注意としなくても併用時の安全性に懸念はないか説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の AUC_{0-inf} 及び C_{max} はフルコナゾールとの併用により 42 及び 14% 増加するものの、CCT-001 試験において、本薬 5~80 mg の範囲内で用量増加に伴う有害事象の発現頻度の上昇、並びに程度の悪化傾向はみられず、最大臨床用量 (40 mg) の 2 倍である 80 mg まで安全性に懸念がないことが示されていることから、フルコナゾールを含め他の CYP2C9 阻害剤との併用時において新たな安全性の懸念が生じる可能性はないと考える。

機構は、申請者の説明より、現時点でフルコナゾールを併用注意とすることが必要とまでは考えないが、CYP2C9 阻害剤であるフルコナゾールとの薬物動態学的相互作用を検討した海外 01-04-TL-536-005 試験の成績は有用な情報であると考え、試験成績を添付文書上で情報提供することを検討するよう求めた。

申請者は、本薬とフルコナゾールとの薬物動態学的相互作用について、添付文書上で情報提供を行うと回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、本薬を用いて国内で実施された臨床薬理試験 5 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験、長期投与試験 1 試験、一般臨床試験 2 試験、海外で実施された臨床薬理試験 1 試験、及び本薬のプロドラッグ体を用いた海外での臨床薬理試験 2 試験の成績が提出された (薬物動態に関する試験成績については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

(1) 国内臨床薬理試験

1) 単回投与時の安全性及び薬物動態並びに食事の影響の検討 (TAK-536/CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月)

本薬を単回投与したときの安全性及び薬物動態、並びに単回投与時の食事の影響について検討する目的で、健康成人男性 64 例 (ステップ 1~3 : 各 12 例 (本薬 9 例、プラセボ 3 例)、ステップ 4 及び 5 : 各 14 例 (本薬 10 例、プラセボ 4 例)) を対象とした二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。ステップ 1~3 (単回投与試験) では、ステップ毎に本薬 (20、40 及び 80 mg) 又はプラセボが絶食下に単回経口投与された。ステップ 4 及び 5 では、本薬 (10 及び 40 mg) 又はプラセボが 2 群 2 期クロスオーバーで絶食下及び食後に単回経口投与された (休薬期間 : 6 日間以上)。

有害事象の発現割合は、ステップ 1~3 では、プラセボ群 11.1% (1/9 例)、20 mg 群 22.2% (2/9 例)、40 mg 群 33.3% (3/9 例)、80 mg 群 22.2% (2/9 例)、ステップ 4 及び 5 では、絶食下及び食後でそれぞれ、プラセボ投与時 12.5% (1/8 例) 及び 12.5% (1/8 例)、10 mg 投与

時 10.0% (1/10 例) 及び 10.0% (1/10 例)、40 mg 投与時 10.0% (1/10 例) 及び 30.0% (3/10 例) であった。いずれかの投与時で 2 例以上に認められた有害事象は、ステップ 2 の 40 mg 投与時の体位性めまい (2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、いずれかの群及び投与時で 2 例以上に認められた検査値異常はなかった。バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

2) 反復投与時の安全性及び薬物動態の検討 (TAK-536/CPH-002 試験、添付資料 5.3.3.1-3、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 45 例 (各ステップ 15 例 (本薬 12 例、プラセボ 3 例)) を対象とした二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。ステップ毎に本薬 (20、40 及び 80 mg) 又はプラセボが 1 日 1 回 7 日間食後経口投与された。

有害事象は、20 mg 群で 2 例 (体位性めまい、ALT 増加各 1 例)、40 mg 群で 1 例 (体位性めまい) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象とされた 20 mg 群の ALT 増加以外に、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

3) 食事の影響の検討 (TAK-536/CPH-011 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 20 年 月)

申請製剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を検討する目的で、健康成人男性 12 例を対象に、本剤 40 mg 錠を絶食下及び食後に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー比較試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 6 日間以上)。

有害事象は、絶食下投与で 4 例、食後投与で 1 例認められ、2 例以上に認められた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、「CK」) 増加 (3 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

4) 製剤間の相対的 BA の検討 (TAK-536/CPH-009 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月～ 月)

本薬 40 mg を異なる含量の製剤で単回投与したときの薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 12 例を対象に、本剤 40 mg 錠 1 錠、20 mg 錠 2 錠及び 10 mg 錠 4 錠を絶食下に単回経口投与する非盲検 3 群 3 期 (6 投与順序) クロスオーバー比較試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 6 日間以上)。

有害事象は、40 mg 錠、20 mg 錠及び 10 mg 錠投与時にそれぞれ 1 例 (頻脈、同一症例) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

5) 腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした薬物動態試験 (TAK-536/CPH-005 試験、添付資料 5.3.3.3-2、実施期間 20 年 月 月)

腎機能障害を有する高血圧症患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、正常～軽度腎機能障害患者 (eGFR*: 60 mL/min/1.73 m² 以上) 6 例、中等度腎機能障害患者 (eGFR: 30～59 mL/min/1.73 m²) 10 例、重度腎機能障害被験者 (eGFR: 15～29 mL/min/1.73 m²) 6 例を対象とした非盲検試験が国内 4 施設で実施された。本薬 20 mg が 1 日 1 回 7 日間朝食後経口投与された。3 例が中止し、中止理由は有害事象 (2 例) 及び有効性の欠如 (1 例) であった。

高血圧症に関連する主な選択基準は、降圧薬を投与していない、又は一定の用法・用量で利尿薬 (カリウム保持性利尿薬を除く) を投与した対照観察期の 2 時点 (-7 日及び 0 日) における坐位拡張期血圧 (以下、「DBP」) 及び収縮期血圧 (以下、「SBP」) が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満及び 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満を満たす 20 歳以上の高血圧症患者とされた。

有害事象の発現割合は、正常～軽度腎機能障害患者で 1 例 (頭痛・下痢・血圧上昇)、中等度腎機能障害患者で 3 例 (便秘、心電図 ST 部分下降、心電図 PR 延長各 1 例)、重度腎機能障害患者で 1 例 (鼻咽頭炎 1 例) 認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象として、正常～軽度腎機能障害患者 1 例で頭痛及び血圧上昇、中等度腎機能障害患者 1 例で心電図 ST 部分下降が認められ、いずれも治験の中止に至った。頭痛及び血圧上昇は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

有害事象とされた血圧上昇、心電図 ST 部分下降及び心電図 PR 延長意外に、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

(2) 海外臨床薬理試験

1) 本薬のプロドラッグ体の QTc 間隔に及ぼす影響の検討 (01-05-TL-491-007 試験、添付資料 5.3.3.1-12、実施期間 20 年 月 月)

心電図 QT (QTc) 間隔に対する本薬のプロドラッグ体の影響を検討する目的で、外国人健康成人男女 60 例を対象に、本薬のプロドラッグ体 320 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを絶食下单回経口投与する二重盲検 3 群 3 期 (6 投与順序) クロスオーバー比較試験が海外 1 施設で実施された (休薬期間: 5 日間)。また、いずれの投与期でも、治験薬投与前日に、プラセボが投与された。60 例全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団 (プラセボ及び本薬のプロドラッグ体: 58 例、モキシフロキサシン: 57 例) とされた。5 例が中止し、中止理由は重大な治験実施計画書違反 (2 例)、有害事象 (1 例)、追跡不能 (1 例) 及びその他 (1 例) であった。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与時 17.2% (10/58 例)、本薬のプロドラッグ体投与時 27.6% (16/58 例)、モキシフロキサシン投与時 24.6% (14/57 例) であった。いずれかの治験薬投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、悪心 (プラセボ投与時 1 例、本薬のプロドラッグ体投与時 1 例、モキシフロキサシン投与時 10 例、以下同順)、頭痛 (3 例、4 例、1 例)、下痢 (3 例、1 例、3 例)、浮動性めまい (1 例、4 例、2 例)、熱感 (0 例、2 例、0 例) であ

* 改訂 MDRD 簡易式により算出

った。治験薬の投与中止に至った有害事象は、結膜炎（本薬のプロドラッグ体投与時 1 例）であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

本薬のプロドラッグ体投与時に臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

（QT 間隔に関する試験成績は「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（6）1）本薬のプロドラッグ体を用いた QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討」の項参照）

2) 本薬の薬物動態に及ぼす年齢、性別及び人種の検討（01-05-TL-536-008 試験、添付資料 5.3.3.3-1、実施期間 20 年 月～月）

本薬を単回及び反復投与したときの安全性及び薬物動態に及ぼす年齢、性別、人種の影響を検討する目的で、外国人健康成人男女 64 例を対象とした無作為化単盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。被験者は、年齢〔高齢者（65～85 歳）/非高齢者（18～45 歳）〕、性別（男性/女性）及び人種（黒人/白人）で層別される 8 グループ（各 8 例（本薬 6 例、プラセボ 2 例））のいずれかに分類され、本薬 40 mg 又はプラセボが Day 1 に絶食下で単回経口投与、及び Day 4～8 に 1 日 1 回絶食下で反復経口投与された。1 例が、被験者の都合で中止した。

治験期間中に認められた有害事象の発現割合は、本薬群 25.0%（12/48 例）、プラセボ群 37.5%（6/16 例）であり、本薬群のうち、非高齢者及び高齢者では 37.5%（9/24 例）及び 12.5%（3/24 例）、男性及び女性ではいずれも 25.0%（6/24 例）、黒人及び白人では 20.8%（5/24 例）及び 29.2%（7/24 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（本薬群 5 例、プラセボ群 4 例、以下同順）、浮動性めまい（3 例、1 例）、ほてり（3 例、0 例）、多汗症（2 例、0 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、プラセボ群で認められた血中尿酸減少（1 例）以外に、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。

3) 肝機能障害被験者における薬物動態の検討（TAK-491 102 試験、添付資料 5.3.3.3-3、実施期間 20 年 月～月）

軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者に本薬を単回及び反復経口投与したときの薬物動態並びに安全性及び忍容性を検討する目的で、肝機能正常被験者 16 例、軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコア：5～6）8 例、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコア：7～9）8 例を対象とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。本薬のプロドラッグ体 40 mg が Day 1 に単回経口投与され、Day 4～8 に 1 日 1 回で反復経口投与された。なお、Day 1 及び Day 8 では、絶食下投与することとされた。

有害事象は、肝機能正常被験者で 1 例（腹痛）、軽度肝機能障害被験者で 2 例（下痢、血中カリウム増加、尿検査異常各 1 例）、中等度肝機能障害被験者で 3 例（無力症 2 例、鼻咽頭炎 1 例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象とされた血中カリウム増加及び尿検査異常（尿中白血球数増加、尿沈査の白血球数増加、尿中赤血球数増加、尿中上皮細胞増加及び尿中細菌（+1））以外に、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

(3) 国内第Ⅱ相用量設定試験 (TAK-536/CCT-001 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本薬の有効性及び安全性の用量反応関係を検討する目的で、軽・中等症 (以下、「Ⅰ度・Ⅱ度」) 本態性高血圧症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 38 施設で実施された (計画被験者数：無作為化例数として各群 74 例、計 518 例)。

4 週間の対照観察期 (-4 週時点～0 週時点) にプラセボが投与された後、12 週間の治療期 (0 週時点～12 週時点) に、プラセボ、本薬 5、10、20、40 及び 80 mg 又は C.C. が 1 日 1 回経口投与された。C.C. は、治療期開始 4 週間は 8 mg が投与され、その後 8 週間は 12 mg が投与された。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上のⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者で、対照観察期終了 2 時点 (-2 週及び 0 週) でいずれも、坐位 DBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ坐位 SBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満とされた。

無作為化され、治療期で治験薬が投与された 588 例 (プラセボ群 83 例、本薬 5 mg 群 89 例、本薬 10 mg 群 83 例、本薬 20 mg 群 85 例、本薬 40 mg 群 82 例、本薬 80 mg 群 84 例、C.C. 群 82 例、以下同順) のうち、重複登録が疑われたプラセボ群の 1 例を除く 587 例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされた。なお、有効性の主要な解析対象は FAS とされた。中止例は、60 例 (16 例、5 例、12 例、7 例、3 例、8 例、9 例) であり、主な中止理由は、有効性の欠如 20 例 (6 例、1 例、3 例、2 例、1 例、2 例、5 例)、有害事象 14 例 (0 例、2 例、4 例、3 例、2 例、2 例、1 例)、自発的な中止 12 例 (5 例、1 例、2 例、1 例、0 例、3 例、0 例) 等であった。

有効性の主要評価項目は、トラフ時坐位 DBP (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量) とされ、有効性の副次評価項目はトラフ時坐位 SBP (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量) 等とされた。各群の成績は表 11 及び 12 のとおりであり、DBP の変化量 (調整済み平均値)、SBP の変化量 (調整済み平均値) とともにいずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、閉検定手順に基づく対比検定)。

表 11：治療期終了時点における対照観察期終了時点からの DBP 変化 (mmHg)

		本薬					
	プラセボ (N=82)	5 mg (N=89)	10 mg (N=83)	20 mg (N=85)	40 mg (N=82)	80 mg (N=84)	C.C. (N=82)
対照観察期終了時点 [平均値 (標準偏差)]	100.8 (4.21)	101.1 (4.23)	100.2 (4.07)	101.5 (4.72)	100.4 (4.14)	101.0 (4.41)	101.0 (4.40)
対照観察期終了時点から 治療期終了時点 ^a ま での変化量 [平均値 (標準偏差)]	-4.1 ^d (9.12)	-10.9 (9.97)	-10.8 ^d (7.76)	-12.5 (9.60)	-14.3 (9.92)	-13.0 (10.35)	-10.9 ^c (10.13)
変化量の調整済み平均 値 ^b のプラセボとの群 間差 ^c (95%信頼区間)		-6.8 (-9.69, -3.88)	-6.7 (-9.67, -3.71)	-8.4 (-11.32, -5.44)	-10.2 (-13.15, -7.23)	-8.9 (-11.80, -5.91)	-6.8 (-9.76, -3.82)

a：欠測値は last observation carried forward 法により補完、b：投与群を要因とした一元配置分散分析モデル

c：(本薬群又は C.C. 群) - (プラセボ群)、d：N=80、e：N=81

表 12：治療期終了時点における対照観察期終了時点からの SBP 変化 (mmHg)

		本薬					
	プラセボ (N=82)	5 mg (N=89)	10 mg (N=83)	20 mg (N=85)	40 mg (N=82)	80 mg (N=84)	C.C. (N=82)
対照観察期終了時点 [平均値 (標準偏差)]	160.0 (7.66)	159.6 (6.99)	158.5 (6.96)	159.2 (6.71)	159.2 (7.04)	160.1 (7.68)	159.6 (7.68)
対照観察期終了時点 から治療期終了時点 ^a までの変化量 [平均値 (標準偏差)]	-8.2 ^d (14.63)	-18.7 (13.65)	-17.6 ^d (14.20)	-20.5 (13.71)	-22.2 (16.83)	-22.2 (14.97)	-18.3 ^e (15.88)
変化量の調整済み平 均値 ^b のプラセボとの 群間差 ^c (95%信頼区 間)		-10.5 (-15.00, -6.01)	-9.4 (-14.01, -4.79)	-12.3 (-16.85, -7.76)	-14.0 (-18.54, -9.37)	-14.0 (-18.51, -9.39)	-10.1 (-14.66, -5.46)

a：欠測値は last observation carried forward 法により補完、b：投与群を要因とした一元配置分散分析モデル

c：(本薬群又は C.C.群) - (プラセボ群)、d：N=80、e：N=81

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 37.8% (31/82 例)、本薬 5 mg 群 50.6% (45/89 例)、本薬 10 mg 群 56.6% (47/83 例)、本薬 20 mg 群 47.1% (40/85 例)、本薬 40 mg 群 52.4% (43/82 例)、本薬 80 mg 群 57.1% (48/84 例) 及び C.C.群 37.8% (31/82 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象を表 13 に示す。

表 13：いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象

		本薬					
	プラセボ (N=82)	5 mg (N=89)	10 mg (N=83)	20 mg (N=85)	40 mg (N=82)	80 mg (N=84)	C.C. (N=82)
総発現割合	37.8 (31)	50.6 (45)	56.6 (47)	47.1 (40)	52.4 (43)	57.1 (48)	37.8 (31)
鼻咽頭炎	12.2 (10)	18.0 (16)	14.5 (12)	14.1 (12)	15.9 (13)	15.5 (13)	12.2 (10)
上気道の炎症	3.7 (3)	1.1 (1)	4.8 (4)	2.4 (2)	6.1 (5)	6.0 (5)	1.2 (1)
下痢	0	0	0	2.4 (2)	4.9 (4)	2.4 (2)	0
転倒・転落	1.2 (1)	2.2 (2)	0	0	3.7 (3)	1.2 (1)	0
血中 CK 増加	1.2 (1)	3.4 (3)	2.4 (2)	2.4 (2)	2.4 (2)	1.2 (1)	4.9 (4)
血中 TG 増加	1.2 (1)	4.5 (4)	0	1.2 (1)	1.2 (1)	1.2 (1)	0
尿中血陽性	0	1.1 (1)	3.6 (3)	1.2 (1)	0	1.2 (1)	1.2 (1)
頭痛	3.7 (3)	3.4 (3)	2.4 (2)	0	2.4 (2)	0	2.4 (2)
咽頭炎	1.2 (1)	0	3.6 (3)	2.4 (2)	1.2 (1)	0	0
湿疹	1.2 (1)	1.1 (1)	3.6 (3)	0	0	0	0

% (例数)、TG：トリグリセリド

治験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 5 mg 群で 1 例 (転倒・転落)、本薬 10 mg 群で 1 例 (交通事故)、20 mg 群で 1 例 (直腸癌)、40 mg 群で 1 例 (出血性胃潰瘍)、80 mg 群で 1 例 (胸痛)、C.C.群で 1 例 (気管支炎) 認められ、このうち出血性胃潰瘍及び胸痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

二重盲検期に投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/82 例)、本薬 5 mg 群 2.2% (2/89 例)、本薬 10 mg 群 4.8% (4/83 例)、本薬 20 mg 群 4.7% (4/85 例)、本薬 40 mg 群 2.4% (2/82 例)、本薬 80 mg 群 3.6% (3/84 例) 及び C.C.群 1.2% (1/82 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象はなかった。

(4) 国内第Ⅲ相検証試験 (TAK-536/CCT-005 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月
～20 年 月)

本薬の有効性及び安全性について、C.C.を対照に検討する目的で、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された (計画被験者数: 無作為化例数として各群 315 例、計 630 例、なお、本被験者数は C.C.群に対する本薬群の「統計学的有意性」 (後述) を検証する上で必要な例数に脱落例等の発生を見込んで設定された)。

4 週間の対照観察期 (-4 週時点～0 週時点) にプラセボが投与された後、16 週間の治療期のうち、本薬群は、開始後 8 週間 (0 週時点～8 週時点) は本薬 20 mg、その後の 8 週間 (8 週時点～16 週時点) は本薬 40 mg、C.C.群は、開始後 8 週間は C.C. 8 mg、その後の 8 週間は C.C. 12 mg がそれぞれ 1 日 1 回経口投与された。

主な組入れ基準は、CCT-001 試験と同様とされた。また、本試験では対照観察期の -2 週時点における血漿レニン活性 (0.4 ng/mL/h 以下、0.5 ng/mL/h 以上) を層別因子とした割付けが実施された。

無作為化された 636 例 (本薬群 319 例、C.C.群 317 例、以下同順) のうち、C.C.群の 1 例が契約締結前の医師による組み入れが行われたため治験薬投与前に治験を中止し、当該症例を除く 635 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された 635 例のうち、上記の除外症例が認められた治験実施施設に組み入れられた 13 例 (6 例、7 例) が解析から除外され、622 例 (313 例、309 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、有効性の主要な解析対象は FAS とされた。中止例は、49 例 (26 例、23 例) であり、主な中止理由は、有効性の欠如 13 例 (8 例、5 例)、有害事象 9 例 (5 例、4 例) 等であった。

有効性の主要評価項目は、トラフ時坐位 DBP (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量) とされ、有効性の副次評価項目は、トラフ時坐位 DBP (治療期 8 週時点における対照観察期終了時点からの変化量)、及びトラフ時坐位 SBP (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量、治療期 8 週時点における対照観察期終了時点からの変化量) 等とされた。治療期終了時点における各群の DBP 及び SBP の成績は表 14 のとおりであった。

表 14: 治療期終了時点における対照観察期終了時点からの血圧変化 (mmHg)

	DBP		SBP	
	本薬群 (N=313)	C.C.群 (N=309)	本薬群 (N=313)	C.C.群 (N=309)
対照観察期終了時点 (平均値±標準偏差)	100.3±4.26	100.4±4.11	160.0±7.70	159.6±7.27
対照観察期終了時点から治療 期終了時点 ^a までの変化量 (平均値±標準偏差)	-12.4±9.87 ^d	-9.8±8.50	-21.8±15.30 ^d	-17.5±12.69
変化量の調整済み平均値 ^b の群 間差 ^c (両側 95%信頼区間)	-2.6 (-4.08, -1.22)		-4.4 (-6.53, -2.20)	

a: 欠測値は last observation carried forward 法により補完

b: -2 週の血漿中レニン活性区分 (0.4 ng/mL/h 以下、0.5 ng/mL/h 以上) 及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデル

c: 本薬群-C.C.群、d: N=311

主要評価項目である治療期終了時点におけるトラフ時坐位 DBP の変化量については、申請者

の定義による以下の検討がなされた。

- ・ 推定された調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の両側 95%信頼区間の上側限界が Δ (1.6 mmHg) を下回った場合、本薬は C.C.に対して「非劣性」と解釈する。
- ・ 推定された調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の両側 95%信頼区間の上側限界が 0 を下回った場合、本薬は C.C.に対して「統計学的有意性」と解釈する。
- ・ 推定された調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の両側 95%信頼区間の上側限界が $-\Delta$ (－1.6 mmHg) を下回った場合、本薬は C.C.に対して「優越性」と解釈する。

治療期終了時点におけるトラフ時坐位 DBP 変化量について、調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の両側 95%信頼区間の上限値が 0 を下回り、申請者の定義に従うと、本薬群の C.C.群に対する「統計学的有意性」が示された。

また、副次評価項目とされた治療期 8 週時（増量前、LOCF）におけるトラフ時坐位 DBP の変化量の平均値は、本薬群及び C.C.群で-11.0 及び-9.0 mmHg であり、変化量の調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-2.0 (-3.21～-0.69) mmHg であった。治療期 8 週時におけるトラフ時坐位 SBP の変化量の平均値は、本薬群及び C.C.群で-19.9 及び-17.3 mmHg であり、変化量の調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-2.6 (-4.62～-0.60) mmHg であった。

自由行動下血圧測定（以下、「ABPM」）の結果について、対照観察期終了時点における DBP の 24 時間平均値の平均値は本薬群及び C.C.群で 94.6 及び 94.6 mmHg、SBP の 24 時間平均値の平均値は本薬群及び C.C.群で 155.2 及び 154.9 mmHg であった。治療期 14 週時における DBP の 24 時間平均値の対照観察期終了時点からの変化量の平均値は、本薬群及び C.C.群で-7.6 及び-5.5 mmHg であり、変化量の調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-2.1 (-3.29～-0.89) mmHg であった。治療期 14 週時における SBP の 24 時間平均値の対照観察期最終時点からの変化量の平均値は、本薬群及び C.C.群で-13.0 及び-9.4 mmHg であり、変化量の調整済み平均値の投与群間差（本薬群－C.C.群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-3.7 (-5.70～-1.62) mmHg であった。なお、DBP のトラフ/ピーク比は本薬群及び C.C.群で ■■■ 及び ■■■、SBP のトラフ/ピーク比は本薬群及び C.C.群で ■■■ 及び ■■■ であった。

安全性について、有害事象発現割合は、本薬群 58.1% (182/313 例)、C.C.群 52.4% (162/309 例) であった。本薬群で発現割合が 1%以上であった有害事象を表 15 に示す。

表 15：本薬群で発現割合が 1%以上であった有害事象

	本薬群 (N=313)	C.C.群 (N=309)
総発現割合	58.1 (182)	52.4 (162)
鼻咽頭炎	18.8 (59)	16.2 (50)
上気道の炎症	5.1 (16)	4.2 (13)
咽頭炎	3.2 (10)	2.3 (7)
血中 CK 増加	2.9 (9)	3.2 (10)
胃腸炎	2.9 (9)	2.3 (7)
季節性アレルギー	2.6 (8)	1.6 (5)
背部痛	2.2 (7)	1.9 (6)
血中 TG 増加	2.2 (7)	1.0 (3)
血中尿酸増加	2.2 (7)	0
体位性めまい	1.9 (6)	0.3 (1)
浮動性めまい	1.6 (5)	2.3 (7)
湿疹	1.6 (5)	1.6 (5)
頭痛	1.6 (5)	1.0 (3)
関節痛	1.6 (5)	0.3 (1)
齲歯	1.3 (4)	1.6 (5)
アレルギー性鼻炎	1.3 (4)	1.3 (4)
膀胱炎	1.3 (4)	1.0 (3)
下痢	1.3 (4)	0.6 (2)
気管支炎	1.0 (3)	1.3 (4)
腹部不快感	1.0 (3)	0.6 (2)
胃炎	1.0 (3)	0.3 (1)
逆流性食道炎	1.0 (3)	0.3 (1)
腸炎	1.0 (3)	0
蕁麻疹	1.0 (3)	0

% (例数)

治療期に死亡は認められなかったが、対照観察期に 1 例（心不全）認められた。重篤な有害事象は、本薬群で 1 例（女性乳癌）、C.C.群で 2 例（椎間板突出、基底細胞癌）認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

二重盲検期に投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 1.6% (5/313 例)、C.C.群 1.3% (4/309 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、浮動性めまい（本薬群 2 例、C.C.群 0 例）のみであった。

なお、解析から除外された上記 13 例で認められた有害事象は、C.C.群の鼻咽頭炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

(5) 国内長期投与試験（TAK-536/OCT-006 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本薬単独長期投与時及び本薬とカルシウム拮抗薬（以下、「CCB」）又は利尿薬併用長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした非盲検試験が、国内 21 施設で実施された（計画被験者数：治療期移行例数として本薬単独 240 例、CCB 併用例 60 例、利尿薬併用例 60 例、計 360 例）。

4 週間の対照観察期にプラセボが投与された後、治療期第 I 期（0～8 週）及び治療期第 II 期（8～52 週）に本薬が 1 日 1 回経口投与された。治療期第 I 期では、本薬は 10 mg から投与され、降圧目標（トラフ時坐位 SBP130 mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP 85 mmHg 未満）に達しない

場合は、忍容性を確認しながら2週毎に本薬の用量を段階的（10→20→40 mg）に増量することとされた。また、増量により忍容性に問題が認められた場合（増量によると考えられる有害事象が発現した場合等）は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬を減量することが可能とされた。

治療期第Ⅱ期（8～52週）では、本薬の増量方法は治療期第Ⅰ期と同様とされ、本薬を40 mgまで増量しても降圧目標に達しない場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、①併用薬（対照観察期に併用薬剤がある場合）の用量の増量、②ARB、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬及びレニン阻害薬並びに併用薬（対照観察期に併用薬剤がある場合）以外の降圧薬1剤の追加、の順で可能とされた。なお、追加投与した薬剤の1日投与量は原則として変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢20歳以上のⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者で、対照観察期最終2時点（-2週及び0週）でいずれも、坐位DBPが90 mmHg以上、110 mmHg未満、又は坐位SBPが140 mmHg以上、180 mmHg未満であり、対照観察期間中に降圧薬を服用していない又は一定の用法・用量でCCB1剤若しくは利尿薬1剤を服用している患者とされた。

治療期で治験薬が投与された363例のうち、重複登録が疑われた利尿薬併用群の1例を除く362例（単独群246例、CCB併用群60例、利尿薬併用群56例、以下同順）がFASとされた。なお、有効性及び安全性の解析対象はFASとされた。中止例は、28例（19例、3例、6例）であり、主な中止理由は、自発的な中止10例（9例、0例、1例）、有害事象8例（6例、0例、2例）等であった。投与群別の最終用量の被験者の割合は、10 mgが13.4%（33/246例）、6.7%（4/60例）、19.6%（11/56例）、20 mgが9.3%（23/246例）、5.0%（3/60例）、19.6%（11/56例）、40 mgが77.2%（190/246例）、88.3%（53/60例）、60.7%（34/56例）であった。

有効性について、トラフ時坐位DBP及びSBPの対照観察終了時点（0週）からの変化量（平均値±標準偏差）は、治療期第Ⅰ期終了時点（8週）で、単独群-10.0±9.09 mmHg及び-16.9±14.00 mmHg、CCB併用群-7.8±8.16 mmHg及び-13.3±13.67 mmHg、利尿薬併用群-14.3±8.60 mmHg及び-21.8±13.12 mmHgであり、治療期終了時点（52週）で-14.2±9.48 mmHg及び-23.4±13.79 mmHg、-13.3±8.84 mmHg及び-20.1±12.05 mmHg、-17.9±9.23 mmHg及び-27.5±12.48 mmHgあった。各群のトラフ時坐位DBPの対照観察期終了時点（0週）からの変化量の推移は図2のとおりであり、SBPもDBPと同様の推移を示した。

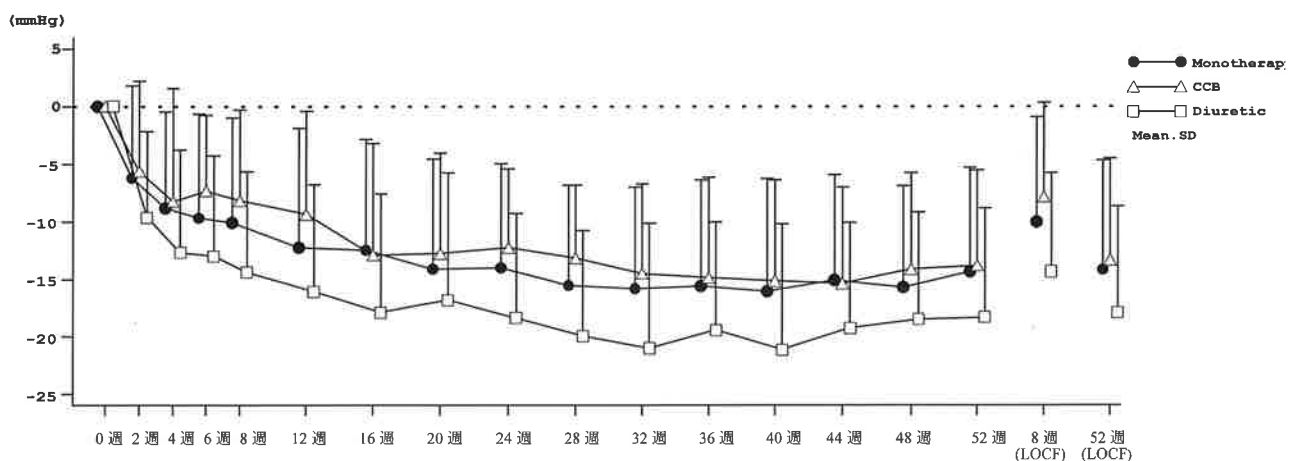


図2：トラフ時坐位DBPの変化量の対照観察期終了時点（0週）からの推移（平均値±標準偏差）

安全性について、有害事象発現割合は、単独群 87.0% (214/246 例)、CCB 併用群 85.0% (51/60 例)、利尿薬併用群 89.3% (50/56 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象を表 16 に示す。

表 16：いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象

	単独群 (N=246)	CCB 併用群 (N=60)	利尿薬併用群 (N=56)
総発現割合	87.0 (214)	85.0 (51)	89.3 (50)
鼻咽頭炎	27.2 (67)	16.7 (10)	17.9 (10)
上気道の炎症	8.5 (21)	20.0 (12)	17.9 (10)
咽頭炎	8.1 (20)	13.3 (8)	8.9 (5)
季節性アレルギー	6.1 (15)	3.3 (2)	5.4 (3)
下痢	5.3 (13)	1.7 (1)	3.6 (2)
転倒	5.3 (13)	1.7 (1)	1.8 (1)
アレルギー性鼻炎	5.3 (13)	1.7 (1)	1.8 (1)
胃腸炎	4.9 (12)	0 (0)	1.8 (1)
湿疹	4.5 (11)	8.3 (5)	7.1 (4)
気管支炎	4.5 (11)	3.3 (2)	0 (0)
背部痛	4.1 (10)	5.0 (3)	8.9 (5)
頭痛	4.1 (10)	3.3 (2)	0 (0)
浮動性めまい	3.7 (9)	3.3 (2)	7.1 (4)
アレルギー性結膜炎	3.7 (9)	0 (0)	0 (0)
胃炎	3.3 (8)	8.3 (5)	1.8 (1)
便秘	3.3 (8)	5.0 (3)	1.8 (1)
関節痛	3.3 (8)	1.7 (1)	3.6 (2)
血圧低下	3.3 (8)	0 (0)	7.1 (4)
血中尿酸増加	2.8 (7)	5.0 (3)	1.8 (1)
齲歯	2.8 (7)	3.3 (2)	5.4 (3)
不眠症	2.4 (6)	5.0 (3)	0 (0)
血中 CK 増加	2.4 (6)	3.3 (2)	1.8 (1)
高尿酸血症	2.0 (5)	5.0 (3)	8.9 (5)
糖尿病	2.0 (5)	3.3 (2)	3.6 (2)
変形性関節症	2.0 (5)	1.7 (1)	3.6 (2)
肝機能異常	2.0 (5)	0 (0)	3.6 (2)
痔核	1.6 (4)	3.3 (2)	5.4 (3)
熱中症	1.6 (4)	3.3 (2)	1.8 (1)
結膜炎	1.6 (4)	3.3 (2)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.6 (4)	1.7 (1)	3.6 (2)
接触性皮膚炎	1.6 (4)	1.7 (1)	3.6 (2)
口内炎	1.2 (3)	6.7 (4)	0 (0)
節足動物刺傷	1.2 (3)	3.3 (2)	0 (0)
そう痒症	1.2 (3)	3.3 (2)	0 (0)
血中尿素増加	1.2 (3)	1.7 (1)	5.4 (3)
ウイルス性胃腸炎	0.8 (2)	3.3 (2)	3.6 (2)
眼精疲労	0.8 (2)	3.3 (2)	0 (0)
創傷	0.8 (2)	1.7 (1)	3.6 (2)
脂漏性皮膚炎	0.4 (1)	3.3 (2)	1.8 (1)
蕁麻疹	0.4 (1)	3.3 (2)	0 (0)
血中 TG 増加	0.4 (1)	3.3 (2)	0 (0)
光線過敏性反応	0.4 (1)	0 (0)	3.6 (2)
眼瞼湿疹	0 (0)	3.3 (2)	0 (0)
痛風	0 (0)	3.3 (2)	0 (0)
貧血	0 (0)	1.7 (1)	3.6 (2)
血中クレアチニン増加	0 (0)	1.7 (1)	3.6 (2)

% (例数)

治験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、単独群で 12 例（転倒 3 例、交通事故 2 例、心室性期外収縮、白内障、結腸ポリープ、腸炎、裂孔ヘルニア、虫垂炎及び肝の悪性新生物各 1 例）、CCB 併用群で 1 例（肺炎）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、単独群 3.7%（9/246 例）、CCB 併用群 1.7%（1/60 例）、利尿薬併用群 3.6%（2/56 例）であった。いずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

（6）国内一般臨床試験

1) 重度高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-003 試験、添付資料 5.3.5.2-2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

重度（以下、「Ⅲ度」）高血圧症に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、Ⅲ度高血圧症患者を対象とした非盲検試験が、国内 6 施設で実施された（計画被験者数：治療期移行例数として 25 例）。

2 週間の対照観察期（-2 週時点～0 週時点）にプラセボが投与された後、8 週間の治療期（0 週時点～8 週時点）に本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬は 20 mg から投与され、治療期 2 週目に降圧目標（トラフ時坐位 SBP 140 mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP 90 mmHg 未満）に達しない場合は、忍容性を確認しながら 40 mg に増量することとされた。また、増量により忍容性に問題が認められた場合（増量によると考えられる有害事象が発現した場合等）は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬を減量することが可能とされた。なお、類薬（ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬）以外の降圧薬を併用する場合、薬剤の種類、用法及び用量は変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上のⅢ度高血圧症患者で、対照観察期最終 2 時点（-2 週及び 0 週）でいずれも、坐位 DBP が 110 mmHg 以上又は坐位 SBP が 180 mmHg 以上であり、対照観察期開始時に無治療又は一定の用法・用量で類薬以外の降圧薬 1 剤以上にて治療中の患者とされた。

治療期で治験薬が投与された 25 例全例が FAS とされた。なお、有効性及び安全性の解析対象集団は FAS とされた。中止例はなかった。治療期 2 週で降圧目標に達した 2 例を除く 92.0%（23/25 例）の被験者が 40 mg へ増量され、最終用量別の被験者の割合は、本薬 40 mg が 92.0%（23/25 例）、20 mg が 8.0%（2/25 例）であった。対照観察期終了時点における坐位 DBP の平均値±標準偏差は 110.2±12.67 mmHg、坐位 SBP の平均値±標準偏差は 167.4±17.04 mmHg であった。

有効性の主要評価項目である坐位 DBP の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-12.8（-16.49～-9.11）mmHg であり、副次評価項目である坐位 SBP の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-19.3（-25.73～-12.83）mmHg であった。

安全性について、有害事象発現割合は 60.0%（15/25 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 [16.0%（4/25 例）] 及び咽頭炎 [12.0%（3/25 例）] であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした国内一般臨床試験 (TAK-536/OCT-002 試験、添付資料 5.3.5.2-3、実施期間 20 年 月～20 年 月)

腎機能障害を伴う高血圧症患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした非盲検試験が、国内 18 施設で実施された (計画被験者数：治療期移行例数として重度腎機能障害患者 (eGFR* 30 mL/min/1.73 m²未満) 20 例、中等度腎機能障害患者 (eGFR 30 以上 60 mL/min/1.73 m²未満) 20 例、計 40 例)。

2 週間の対照観察期 (-2 週時点～0 週時点) にプラセボが投与された後、10 週間の治療期 (0 週時点～10 週時点) に本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬は 10 mg から投与され、降圧目標 (トラフ時坐位 SBP 130 mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP 80 mmHg 未満) に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週毎に段階的 (10→20→40 mg) に 40 mg まで増量することとされた。また、増量により忍容性に問題が認められた場合 (増量によって考えられる有害事象が発現した場合等) は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬を減量することが可能とされた。なお、対照観察期開始前にカリウム保持性利尿薬以外の利尿薬が投与されていた場合は、用法・用量を変更せず継続して併用することが可能とされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上の高血圧症患者で、対照観察期開始時 (-2 週) の坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ坐位 SBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満、対照観察期終了時 (0 週) の坐位 DBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ坐位 SBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であり、対照観察期検査時 (-2 週) の eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満又は 30 以上 60 mL/min/1.73 m²未満の患者とされた。

治療期で治験薬が投与された 41 例 (重度腎機能障害患者 19 例、中等度腎機能障害患者 22 例、以下同順) が FAS とされた。なお、有効性及び安全性の解析対象は FAS とされた。中止例は 4 例 (3 例、1 例) であり、中止理由は有害事象 2 例 (1 例、1 例)、有効性の欠如 1 例 (1 例、0 例)、その他 1 例 (1 例、0 例) であった。最終用量別の被験者の割合は、10 mg が 26.3% (5/19 例) 及び 9.1% (2/22 例)、20 mg が 15.8% (3/19 例) 及び 13.6% (3/22 例)、40 mg が 57.9% (11/19 例) 及び 77.3% (17/22 例) であった。対照観察期終了時点における坐位 DBP の平均値±標準偏差は 100.5±4.40 mmHg 及び 100.6±4.62 mmHg、坐位 SBP の平均値±標準偏差は 163.6±10.23 mmHg 及び 163.4±8.90 mmHg であった。

有効性の主要評価項目である坐位 DBP の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量の平均値 (両側 95%信頼区間) は、重度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ -14.7 (-19.96～-9.51) mmHg 及び -13.0 (-18.57～-7.43) mmHg であり、副次評価項目である坐位 SBP の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量の平均値 (両側 95%信頼区間) は、-20.3 (-28.22～-12.41) mmHg 及び -24.2 (-31.90～-16.48) mmHg であった。

安全性について、有害事象発現割合は 52.6% (10/19 例) 及び 72.7% (16/22 例) であり、いずれかの腎機能分類で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 [10.5% (2/19 例) 及び 22.7% (5/22 例)] 及び血中カリウム増加 [15.8% (3/19 例) 及び 4.5% (1/22 例)] であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は重度腎機能障害患者で 1 例 (心不全)、中等度腎機能障害患者で 1 例 (硬膜下血腫) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

* 男性： $194\text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ 、女性： $194\text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、高血圧症の治療における本薬の本邦での臨床的位置付けについて、既存の ARB との比較を踏まえて説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦では現在までに 6 品目の ARB が承認されており、高血圧症患者に対する第一選択薬として、CCB に次いで広く臨床使用されている。その一方で、既存の ARB では必ずしも十分な降圧効果が得られているわけではなく、また、降圧効果が 24 時間持続しないことも少なくない。本薬は、以下に示す既存の ARB に関する臨床試験成績、並びに本薬の非臨床及び臨床試験成績から、既存の ARB と同程度の安全性を有しながら、降圧効果及び効果の持続性に優れ、24 時間にわたり確実な血圧管理が可能となる、新たな高血圧症治療の第一選択薬として位置付けられると考える。

既存の ARB の承認申請時における本邦での検証試験は、「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成元年 3 月 31 日、薬審 1 第 8 号）」に基づき、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者を対象にほぼ同じ試験デザインで実施されている。いずれの ARB も主要評価項目を有効率（「下降」の率）として、ACE 阻害薬であるマレイン酸エナラプリルの開始用量から最大用量に対する非劣性（ロサルタン、イルベサルタンは通常用量に対する非劣性）が検証されている。安全性においては空咳等の副作用がなく、副作用の発現頻度はマレイン酸エナラプリルに比して低頻度であることが示されている。したがって、ARB 間での有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績ではないものの、これらの成績から既存の ARB の降圧効果及び安全性に大きな違いはないと考えられる。実際、JSH2009 をはじめとする各種臨床ガイドラインでは、ARB 間の降圧効果及び安全性の違いは述べられておらず、その使用方法にも差異はみられない。

本薬の検証試験（CCT-005 試験）は、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者を対象として本邦で汎用されている ARB である C.C. を対照に実施した。主要評価項目とした坐位 DBP の変化量において、本薬 20～40 mg の C.C. の通常用量（8 mg）から最大用量（12 mg）に対し、事前に定義した「統計学的有意性」が検証され、安全性においては ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象も含め C.C. と同程度であった。さらに、同試験において本薬の降圧効果の持続性について ABPM を用いて検討した結果、本薬 20～40 mg は 1 日 1 回投与により C.C. 8～12 mg の 1 日 1 回投与を上回る 24 時間持続した降圧効果を示した。なお、C.C. 以外の ARB と本薬の降圧効果の持続性を比較した臨床試験はないものの、非臨床試験において本薬はオルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン及びイルベサルタンよりも持続的な AT₁ 受容体結合阻害作用を示すこと、高血圧モデル動物では C.C. 及びオルメサルタンより持続的な降圧効果を示すことが確認されており（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照）、本薬は C.C. 以外の ARB と比べて降圧効果の持続性に優れることが示唆されている。以上より、本薬は ARB のなかで、既存の ARB と同程度の安全性を有しながら、より 24 時間にわたり確実な血圧管理が可能な新たな高血圧症治療薬となることが期待される。

機構は、以下のように考える。既存の ARB 間での有効性及び安全性を直接比較した臨床試験がないことから、C.C. も含めた既存の ARB 間の有効性、安全性の相違は明確ではなく、本薬の臨床試験で対照とした C.C. 以外の既存の ARB と比較した場合の、本薬の降圧効果及びその持続

性、並びに安全性については現時点では明確ではない。したがって、本薬は既存の ARB と同程度の安全性を有しながら、降圧効果及び効果の持続性に優れる、とする申請者の主張は、適切とは言えない。

一方、本薬の検証試験（CCT-005 試験）において、本薬 20～40 mg の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの血圧変化は、C.C.の通常用量（8 mg）から最大用量（12 mg）の血圧変化に対し統計学的に有意に低下したこと、及び ABPM を用いた検討の結果、本薬 20～40 mg は C.C. 8～12 mg を上回る 24 時間持続した降圧効果が示されたことから、本薬は少なくとも C.C. を上回る降圧効果が期待されるものとする。また、安全性については、特に利尿薬等の他の降圧薬併用時の過度の血圧低下や腎機能関連の有害事象の発現リスク、腎機能障害患者における腎機能悪化のリスク、高齢者での投与等には十分留意する必要がある（「4. (iii) <審査の概要> (3) 安全性について」の項参照）、これらの点及び本薬の長期投与時の安全性については製造販売後に引き続き十分な情報収集を行う必要があるものの、CCT-005 試験において C.C.と同程度の有害事象の発現状況であることが確認されており、承認の可否に関わるような安全性上の問題は見られていないと判断する。したがって、本薬は、新たな高血圧症治療の第一選択薬の一つとして臨床現場に提供する意義はあるものとする。

また、機構は、申請者が検証試験（CCT-005 試験）において、C.C. 8～12 mg との間に、降圧効果について統計学的な有意差が認められた本薬 20～40 mg を臨床現場に提供するとしていたことから、C.C.の通常用量である 4～8 mg の投与が適切と判断されるような高血圧症患者の治療における本薬の臨床的位置付けを説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。I 度・II 度本態性高血圧症患者に対する本薬 20 mg の有効性及び安全性は、CCT-005 試験、CCT-001 試験及び OCT-006 試験から検討した。これらの臨床試験では、降圧薬による治療経験のない患者や比較的血圧が低値である I 度の高血圧症患者、CCB や利尿薬を投与中の患者等多様な背景を有する患者を対象にした。その結果、本薬 20 mg は C.C. 8 mg を上回る降圧効果を示す一方で、安全性においては ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象を含め C.C. 8 mg と同程度であることを確認した。さらに、OCT-006 試験では CCB 又は利尿薬と併用投与したときの安全性にも問題ないことを確認した。また、JSH2009 において ARB の少量からの投与が推奨されている高齢者及び腎機能障害患者、すなわち C.C. 4 mg が投与される可能性のある患者における本薬 20 mg の安全性は、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした臨床薬理試験（CPH-005 試験）の成績、及び I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした CCT-001 試験及び CCT-005 試験の年齢別又は腎機能（eGFR）別での部分集団解析結果から検討した。その結果、高齢者及び腎機能障害患者のいずれにおいても、本薬 20 mg の安全性に問題はなく、用量調節の必要性も示唆されなかった。これらの成績から、本薬 20 mg は高血圧症患者に対して安全性に問題なく広く使用できると考えられることから、C.C. 4～8 mg の投与が適切と判断されるような高血圧症患者に対しても本薬 20 mg は安全性に問題なく使用できると考える。

機構は、以下のように考える。申請者は本薬の臨床試験における成績から、本薬 20 mg の C.C. 8 mg と比較した場合の安全性、及び JSH2009 において ARB の少量からの投与が推奨されている、高齢者及び腎機能障害患者における本薬 20 mg 投与時の安全性を説明しているが、臨床試験ではごく限られた症例数における検討にとどまっており、本薬が仮に高血圧症の第一選択薬の一つと

して臨床現場に提供された際には、より多くの様々な背景、合併症を有し、より多種類の降圧薬の併用を行っている患者での本薬の投与が想定され、そのような状況で、特に、C.C.で低用量である2 mgからの投与開始が規定されているような腎障害を伴う高血圧症患者や、腎実質性高血圧症患者、JSH2009においてARBの少量からの投与が推奨されている高齢者及び腎機能障害患者において、必ずしも臨床試験結果と同程度の安全性が得られるとは限らず、より緩やかな降圧効果が期待される用量の投与が望ましい場合もあると考える。また、一般的に、目的とする降圧効果が得られるのであれば、副作用回避の観点からできるだけ必要最少用量の薬剤の投与を行うべきであり、少なくともC.C.の通常用量(4~8 mg)の投与で目標とする高血圧のコントロールが十分に得られるような患者において、本薬20 mgの投与がより望ましいとは考えられず、C.C. 2~8 mgの投与が適切と考えられるような患者では本薬の20 mgよりも少量からの投与開始とするか、C.C.等の本薬以外の薬剤の投与を考慮すべきと考える。

本薬の臨床的位置付け、及びC.C. 2~8 mgの投与が適切と判断されるような高血圧症患者の治療における本薬の投与については、下記の用法・用量の項でも更に検討し、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(2) 本薬の有効性及び用法・用量について

1) 用量について

①開始用量及び通常用量について

申請者は、本薬の開始用量及び通常用量について、以下のように説明した。

i) 開始用量及び通常用量を20 mgとすることの妥当性について

用量設定試験(CCT-001 試験)において、I度・II度本態性高血圧症患者を対象に、本薬5~80 mgを1日1回12週間投与したときの有効性及び安全性の用量反応関係について、プラセボを対照として検討した。有効性について、治療終了時(12週、LOCF)のトラフ時坐位DBPの変化量は、本薬5~40 mgの投与量の範囲で概ね用量依存的に下降し、いずれの本薬群においてもプラセボ群との有意な差が認められ、最大の下降量は40 mg群でみられた。また、参照群として設定したC.C. 8~12 mg(強制漸増)との比較では、本薬5 mg群及び10 mg群ではC.C.群と同程度、20 mg群、40 mg群及び80 mg群ではC.C.群よりも大きく下降した。これらの結果は、トラフ時坐位SBPの変化量等の副次評価項目においても同様であった。安全性について、有害事象の発現頻度は本薬の投与量に応じて増加することはなかった。いずれの有害事象も、発現頻度はプラセボ群と大きな差はなく、有害事象の程度もほとんどが軽度で高度なものはなかった。ARBの薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象は、本薬群とプラセボ群及びC.C.群で発現頻度及び程度に大きな差はなかった。また、発現したこれらの有害事象の程度はほとんどが軽度であり高度なものはなく、重篤な有害事象や過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」もみられなかった。その他の有害事象においても、本薬の安全性上懸念すべきものはなく、本薬5~80 mgの忍容性は良好であった。これらの結果から、本薬の開始用量及び通常用量はより確実な降圧効果が期待でき、かつ過降圧等を含め安全性に問題がない20 mgと推定した。また、本薬20 mgは最大用量である40 mgの半量であり、用量調節も可能であることから適切な用量であると考えた。

上記成績を踏まえ、検証試験(CCT-005 試験)では、I度・II度本態性高血圧症患者を対

象に、本薬の開始用量及び通常用量と推定した 20 mg と C.C.の開始用量及び通常用量である 8 mg を各群の開始用量とし、本薬を 1 日 1 回 16 週間投与したときの有効性及び安全性を C.C.を対照に比較検討した。投与量は強制漸増法により治療期 8 週に本薬は 20 mg から 40 mg、C.C.は 8 mg から 12 mg へ増量した。有効性について、治療期終了時（16 週、LOCF）におけるトラフ時坐位 DBP の変化量による評価で、本薬 20～40 mg の C.C. 8～12 mg に対する「統計学的有意性」が検証された。また、トラフ時坐位 SBP の変化量においても、本薬 20～40 mg では C.C. 8～12 mg に比して有意に下降した（ $p < 0.0001$ 、二元配置分散分析）。さらに、本薬と C.C.との降圧効果の差は、DBP の群間差の点推定値が事前に設定した「臨床的に意味のある差（-1.6 mmHg）」を上回ったこと、SBP では群間差の 95%信頼区間の上限が「健康日本 21」（健康日本 21 企画検討会・健康日本 21 計画策定検討会報告書・健康・体力づくり事業財団）において脳卒中罹患率は 6.4%、虚血性心疾患罹患率は 5.4%低下すると推算されている SBP 2 mmHg の低下を上回ったことから、臨床的に意味があると考えられた。

また、治療期 8 週（増量前、LOCF）におけるトラフ時坐位 DBP 及び SBP の変化量においても、本薬 20 mg は C.C. 8 mg に比して有意に下降した。

安全性について、CCT-005 試験における有害事象の発現頻度及び程度は、いずれの時点においても投与群間で大きな差はなく、本薬の増量により増加及び悪化することはなかった。低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象についても、同様であり、本薬群で発現したこれらの事象も、程度はほとんどが軽度であり高度なものはなく、重篤な有害事象や過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」もみられなかった。血管浮腫関連事象は、本薬群ではみられなかった。その他の有害事象においても、本薬の安全性上懸念すべきものではなく、本薬 20～40 mg は C.C. 8～12 mg と同程度の安全性を示した。これらの成績より、本薬 20 mg は C.C. 8 mg と同程度の安全性を有したうえで、より強力な降圧効果を示すことが確認されたことから、本薬 20 mg を開始用量及び通常用量とすることは妥当と考えた。

ii) 開始用量及び通常用量としての本薬 10 mg の可能性について

開始用量及び通常用量としての本薬 10 mg の可能性については、I 度・II 度本態性高血圧症患者に本薬 10 mg から投与を開始した長期投与試験（OCT-006 試験）及び本薬 5～80 mg を並行群間比較した用量設定試験（CCT-001 試験）、並びに腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（OCT-002 試験）の成績より検討した。OCT-006 試験の治療期終了時（52 週、LOCF）における投与群別の、最終用量別の被験者の割合は、単独群、CCB 併用群及び利尿薬併用群でそれぞれ、10 mg が 13.4%（33/246 例）、6.7%（4/60 例）及び 19.6%（11/56 例）、20 mg が 9.3%（23/246 例）、5.0%（3/60 例）及び 19.6%（11/56 例）、40 mg が 77.2%（190/246 例）、88.3%（53/60 例）及び 60.7%（34/56 例）であった。このうち、10 mg で降圧目標を達成した被験者（治験薬の増量に至らなかった理由が「降圧目標を達成」）は、単独群で 9.8%（24/246 例）、CCB 併用群で 5.0%（3/60 例）、利尿薬併用群で 10.7%（6/56 例）といずれの投与群でも少なく、約 80～90%以上の被験者に 20 mg 以上が投与された。また、CCT-001 試験において 10 mg を固定用量で投与したときの血圧正常化症例の割合は 13.8%（11/80 例）であり、いずれの試験においても本薬 10 mg で降圧目標を達成した被験者は少なかった。これらの結果は年齢別及び腎機能（eGFR）別での部分集団解析（OCT-006 試験）から、高齢者及び腎機能障害患者でも同様であると考えられた。

さらに、OCT-002 試験において、降圧目標値を規定した任意漸増法により本薬 10～40 mg を投与したとき、10 mg で降圧目標を達成した被験者は、重度腎障害患者（eGFR：30 mL/min/1.73 m²未満）で 15.8%（3/19 例）、中等度腎障害患者（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m²未満）で 4.5%（1/22 例）と少数であった。

安全性については、CCT-001 試験において 10 mg 及び 20 mg を開始用量として固定用量で投与したとき、ARB の副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象を含め安全性は同程度であった。また、OCT-006 試験において増量により忍容性に問題が認められ、20 mg から 10 mg へ減量した被験者（20 mg→10 mg）は全体で 1.4%（5/362 例）、40 mg から 20 mg へ減量した被験者（40 mg→20 mg）は全体で 1.7%（6/362 例）、10 mg へ減量した被験者（40 mg→20 mg→10 mg）は全体で 0.8%（3/362 例）といずれも少なかった。これらの結果は年齢別及び腎機能（eGFR）別での部分集団解析から、高齢者及び腎機能障害患者でも同様であった。さらに、OCT-002 試験において、重度及び中等度腎機能障害患者で増量により忍容性に問題が認められ 20 mg から 10 mg へ減量した被験者はみられなかった。

これらの成績より、本薬 10 mg で長期間にわたり血圧コントロールされた患者は少なく、本薬 20 mg 投与により 10 mg に比して安全性リスクが増加する可能性は低いと考えられたことから、10 mg を開始用量又は通常用量とする必要はないと考えた。

以上 i) 及び ii) より、本薬の開始用量及び通常用量は、C.C.の開始用量及び通常用量と同程度の安全性を有し、より確実な降圧効果が得られる 20 mg とした。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験において本薬 5～80 mg のいずれの用量においても血圧の変化量にプラセボ群との有意な差が認められ、C.C.群との比較では、本薬 5 及び 10 mg 群では C.C.群と同程度、20、40 及び 80 mg 群では C.C.群よりも大きく下降したこと、CCT-005 試験において、本薬 20～40 mg の C.C. 8～12 mg に対する降圧効果の統計学的な有意差が示され、治療期 8 週におけるトラフ時坐位 DBP 及び SBP の変化量においても、本薬 20 mg では C.C. 8 mg に比して有意に下降したこと、及び安全性の成績から、少なくとも、本薬 20 mg を開始用量及び通常用量として臨床現場に提供することの妥当性は示されていると判断される。

よって、JSH2009 等で低用量からの降圧薬の開始が推奨されているような、急激な降圧効果の発現が望ましくない背景を有する患者以外の、一般的な高血圧症患者においては、本薬 20 mg から投与を開始し、同用量をそのまま維持用量とすることは受け入れられるものと判断する。

しかしながら、C.C.の通常用量は 4～8 mg であり、臨床現場において C.C. 8 mg 未満の用量を投与されている高血圧症患者の存在が十分想定されること、腎障害を伴う高血圧症や、腎実質性高血圧症ではさらに低用量の C.C. 2 mg からの投与開始が規定されていること等を踏まえると、本薬を他の降圧薬と同様に、「高血圧症」の効能・効果で高血圧治療の第一選択薬の一つとして臨床現場に提供するためには、既承認の C.C. 8～12 mg よりも強い降圧効果が示された本薬 20 及び 40 mg の用量のみを臨床現場に提供することは適切ではなく、C.C.の通常用量の一つである 4 mg、あるいは低用量からの開始が適切な際に開始用量とされる

C.C. 2 mg に相当するような、より低用量の本薬も、投与可能な用量として臨床現場に提供すべきであると考え。本薬の通常用量及び開始用量についての申請者の判断の妥当性、並びに用法・用量については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

また、C.C.で通常用量未満の 2 mg からの投与開始が規定されているような腎障害を伴う高血圧症や、腎実質性高血圧症、JSH2009 において ARB の少量からの投与が推奨されている高齢者及び腎障害患者等における開始用量については、「4. (iii) <審査の概要> (2) 1) ③低用量 (20 mg 未満) の投与について」の項でさらに検討する。

②最大用量について

申請者は、本薬の最大用量を 40 mg に設定することの妥当性について、以下のように説明した。CCT-001 試験において、本薬 40 mg までは概ね用量依存的に降圧効果が増強し、20 mg 以上の用量では参照群とした C.C. 8~12 mg (強制漸増) を上回る降圧効果がみられた。安全性については、投与量に応じて有害事象の発現頻度が増加することではなく、本薬 80 mg までの安全性に問題はなかった。この結果から、最大用量は安全性に問題がなく、最大の降圧効果が期待できる 40 mg と推定した。上記成績を踏まえ、CCT-005 試験では、C.C. 8~12 mg を対照に本薬 20~40 mg (いずれも強制漸増) の有効性を検証した結果、坐位 DBP の変化量において C.C. 8~12 mg に対する本薬 20~40 mg の「統計学的有意性」が検証された。安全性においては、低血圧関連事象等を含め有害事象の発現頻度及び内容に本薬 20~40 mg と C.C. 8~12 mg で大きな差はなく、本薬 20~40 mg の安全性及び忍容性は良好であった。また、本薬 20 mg から 40 mg の増量により有害事象の発現頻度が増加することもなかった。これらの成績より、本薬 20 mg を介した本薬 40 mg は C.C. 8 mg を介した C.C. 12 mg と同程度の安全性で、より強力かつ持続的な降圧効果を示すことが確認されたことから、本薬の 40 mg は C.C. の 12 mg に相当する用量、すなわち通常用量 (本薬 20 mg) で効果不十分な場合の用量と位置付けることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。CCT-005 試験は本薬 20 mg から 40 mg へ強制増量される試験デザインであったため、当該試験成績から本薬 20 mg と 40 mg の降圧効果の差を推定することは困難であるが、並行群間比較のデザインで実施された CCT-001 試験では、本薬 40 mg までは概ね用量依存的に降圧効果が増強し、トラフ時坐位 DBP の変化量の調整済み平均値におけるプラセボ群との投与群間差の点推定値 (両側 95%信頼区間) は、本薬 20 mg 群、40 mg 群でそれぞれ -8.4 (-11.32~-5.44) mmHg、-10.2 (-13.15~-7.23) mmHg であり、本薬 40 mg では 20 mg を上回る降圧効果が示唆された。以上の成績、及び OCT-006 試験において、全体の 76.2% (276/362 例) と多くの症例で試験期間中に 20 mg から 40 mg に増量され、その後 40 mg から 20 mg へ減量された症例は全体で 1.7% (6/362 例) と少なく、40 mg の忍容性は良好と考えられたこと (下表 17 参照)、本薬 40 mg 投与時の有害事象の発現状況は臨床的に許容可能なものと考えられたことから、本薬 40 mg を、本薬 20 mg 投与で効果不十分な患者における増量時の用量 (最大投与量) として臨床現場に提供することは適切と考える。本薬の最大投与量については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

表 17：OCT-006 試験における本薬の投与パターンと降圧薬追加又は併用薬増量の有無

		本薬単独 (n=246)	CCB 併用 (n=60)	利尿薬併用 (n=56)	全体 (n=362)
本薬の 投与量	10 mg で変更なし	28 (11.4)	4 (6.7)	8 (14.3)	40 (11.0)
	10 mg→20 mg	20 (8.1)	2 (3.3)	9 (16.1)	31 (8.6)
	10 mg→20 mg→10 mg	4 (1.6)	0	1 (1.8)	5 (1.4)
	10 mg→20 mg→40 mg	190 (77.2)	53 (88.3)	33 (58.9)	276 (76.2)
	10 mg→20 mg→40 mg→20 mg	2 (0.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	5 (1.4)
	10 mg→20 mg→40 mg→20 mg→10 mg	1 (0.4)	0	2 (3.6)	3 (0.8)
	10 mg→20 mg→40 mg→20 mg→40 mg	0	0	1 (1.8)	1 (0.3)
最終用量	10 mg→20 mg→40 mg→20 mg→ 40 mg→20 mg	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)
	10 mg	33 (13.4)	4 (6.7)	11 (19.6)	48 (13.3)
	20 mg	23 (9.3)	3 (5.0)	11 (19.6)	37 (10.2)
	40 mg	190 (77.2)	53 (88.3)	34 (60.7)	277 (76.5)
降圧薬の 追加又は併用 降圧薬の増量	有	107 (43.5)	28 (46.7)	16 (28.6)	151 (41.7)
	無	139 (56.5)	32 (53.3)	40 (71.4)	211 (58.3)

例数 (%)

③低用量（20 mg 未満）の投与について

機構は、通常用量として申請者の提示した本薬 20 mg が、C.C.の通常用量である 4～8 mg を上回る降圧効果を示すとの結果が臨床試験において得られたことから、本薬 20 mg より低用量を臨床現場に提供する必要性について十分に検討する必要があると考える。一般的に、ARB の投与に伴い腎機能の変化が生じ、急性腎不全等が発現する可能性が否定できないような患者、例えば、腎機能がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活動に依存していることが想定される患者（血液透析中の患者、嚴重な減塩療法中の患者、利尿薬投与中の患者、低ナトリウム血症の患者、腎機能障害のある患者、心不全の患者等）に対して、既存の ARB では、少量より開始する、増量する場合は徐々に行う等の注意喚起がなされている。また、JSH2009 では、高齢者及び腎機能障害患者では少量からの降圧薬の使用が推奨されている。さらに、本薬との降圧効果の位置関係が臨床試験で示された C.C.の添付文書において、少量から開始する対象患者の規定や注意喚起がなされていることも踏まえると、C.C. 8 mg よりも高い降圧効果を示すとされる本薬 20 mg を、全ての高血圧症患者における開始用量と位置付けることは適切とは考え難く、本薬 20 mg で高血圧症の治療を開始すべきではない患者集団、あるいは本薬を 20 mg より少量から投与することが適切と考えられる対象集団を検討し、適切な注意喚起を設けることが必要と考える。

以上の点について、本邦での高血圧治療の実態や上記ガイドラインで推奨されている種々の背景を有する高血圧症患者の治療方針、本薬の臨床試験成績及び本薬の臨床的位置付けも踏まえて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。JSH2009 では、ARB の積極的な適応集団のうち、特に①高齢者及び②腎機能障害患者（sCr 2.0 mg/dL 以上）においてそれぞれ、一般に過度の降圧によりめまい、ふらつき等の脳や心筋の虚血兆候をきたすおそれがあること、ARB の薬理作用に基づく全身血圧の低下及び輸出細動脈の拡張作用により腎機能が悪化又は血清カリウム値が上昇するおそれがあることから、降圧薬又は ARB を少量から投与することを推

奨しており、ロサルタン及びバルサルタンで①高齢者（使用上の注意「高齢者への投与」）、C.C.、ロサルタン及びバルサルタンで②腎機能障害患者（sCr 2.5 mg/dL 又は 3.0 mg/dL 以上等）において（使用上の注意「慎重投与」）、投与量を減らす等の注意喚起がなされている。また、既存の ARB の添付文書では個々の薬剤により一部違いがあるものの、③血液透析中の患者、④厳重な減塩療法中の患者及び⑤利尿薬投与中の患者において、循環血漿量の減少に伴いレニン活性が亢進し ARB 投与により過度の血圧低下をきたす可能性があることから、使用上の注意の「重要な基本的注意」にて少量から投与することを推奨している。C.C.ではこれらに加え、i) 低ナトリウム血症の患者、ii) 腎機能障害患者及びiii) 心不全患者においても同様に、少量から投与することを推奨している。このうち、i) ～iii) については、C.C.の慢性心不全の効能・効果追加時に、慢性心不全患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、慢性心不全患者と高血圧症患者との「使用上の注意」の整合の観点から設定されたものであり、C.C.の高血圧症患者での臨床試験成績や ARB 共通の注意事項として設定されたものではない。

JSH2009 及び既存の ARB の添付文書において、少量からの投与が推奨されている患者集団のうち、①高齢者及び②腎機能障害患者について、これまでに得られた臨床試験成績から本薬 20 mg の開始用量としての安全性、用量調節の必要性を検討した。その結果、①高齢者及び②腎機能障害患者のいずれにおいても、本薬 20 mg を開始用量としたときの安全性に問題はなく、本薬 20 mg と 10 mg を開始用量としたときの安全性にも大きな差はなかった。したがって、これらの患者集団に対しては、本薬 20 mg を開始用量とし、添付文書（案）の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起した上で、用法・用量を「年齢、症状により適宜増減する」とし、医師が個々の患者の背景や病態に合わせて必要に応じ本薬 20 mg より少量から投与することを可能とした。なお、③血液透析中の患者及び④厳重な減塩療法中の患者は、臨床試験の対象としていないこと、また⑤利尿薬投与中の患者については、利尿薬との併用投与時の安全性を検討した OCT-006 試験で本薬 10 mg を開始用量としたことから、本薬 20 mg を開始用量としたときの安全性は評価していない。また、これらの患者については、一般に循環血漿量の減少に伴いレニン活性が亢進し ARB 投与により過度の血圧低下をきたす可能性があることを踏まえ、「重要な基本的注意」の項の記載を「低用量から投与を開始する等、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること」と変更し、既存の ARB と同様に注意喚起することとした。

機構は、20 mg よりも少量から投与を開始することが適切と考えられる対象集団に対する開始用量として、国内臨床試験（OCT-006 試験、OCT-002 試験）では本薬 10 mg により十分な降圧効果が得られた症例が認められていること、CCT-001 試験では本薬 10 mg でプラセボに比し有意かつ、C.C.（8～12 mg）と同程度降圧効果が認められたことを踏まえ、本薬 10 mg を用いることを検討する必要があると考え、本薬をより少量から投与することが必要な患者に対して本薬 10 mg を開始用量とする必要性、及び本薬 10 mg の製剤を臨床現場に提供する必要性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。上述のように、高齢者や腎機能障害患者に対しては、添付文書の「使用上の注意」の項で注意喚起した上で、用法・用量を「年齢、症状により適宜増減する」とし、医師が個々の患者の背景や病態に合わせて必要に応じ本薬 10 mg を投与

することを可能とすることで対応可能であり、これら全ての患者に対して本薬 10 mg を開始用量として規定する必要はないと考える。本薬 20 mg はⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者に加え高齢者や腎機能障害患者に対しても安全性に問題なく広く使用できると考えられることから、多くの高血圧症患者では 20 mg が開始用量として投与されると考えられる。また、一部の高血圧症患者で本薬 10 mg が投与される可能性は否定しないが、上記「①開始用量及び通常用量について」並びに「②最大用量について」の項で説明したとおり、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者、高齢者及び腎障害患者のいずれにおいても本薬 10 mg で十分な降圧効果が得られた患者の割合は約 15%未満と少なく、多くの患者で降圧効果が十分な用量ではないと考える。

以上より、本薬 10 mg が使用される頻度は低いと考えられること、降圧目標達成のため本薬 20 mg が確実に使用されることが本薬を臨床現場に提供する上で重要であると考えられることから、本薬 10 mg 製剤を臨床現場に提供するのではなく、本薬 10 mg が投与される一部の患者に対しては、本薬 20 mg 錠を分割して投与することが適切であると考ええる。なお、製造販売後に実施する使用成績調査等において本薬 10 mg の使用頻度が高い場合や、臨床現場からの本薬 10 mg 製剤に対するニーズが高い場合には、本薬 10 mg 製剤を市場に提供する必要性について再度検討する予定である。

機構は、以下のように考える。ARB の投与に伴い腎機能の変化が生じ、急性腎不全等が発現する可能性が否定できないような患者、例えば、腎機能がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活動に依存していることが想定される患者（血液透析中の患者、重度な減塩療法中の患者、利尿薬投与中の患者、低ナトリウム血症の患者、腎機能障害のある患者、心不全の患者等）、及び過度の急激な降圧のリスクが想定され、JSH2009 において少量からの降圧薬の使用が推奨されている高齢者及び腎機能障害患者等における本薬の投与開始時にはより慎重である必要があり、適切な添付文書上の注意喚起の記載を設けると共に、本薬の低用量からの投与開始の必要性についても、個々の症例において考慮する必要がある。本薬の臨床試験における有効性、安全性の成績、特に本薬 10 mg 投与時の有効性の成績を踏まえると、現時点では、特定の集団の開始用量として本薬 10 mg を用法・用量として設定するよりも、本薬の通常用量は 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減する規定を設けることにより、より低用量からの投与の開始を治療の選択肢として可能とすることが適切と判断する。しかしながら、実際の臨床現場における使用に際しては、特に他の降圧薬との併用時や、上述したような患者で急激な降圧のリスクを回避するためにより緩徐に降圧効果を期待するような状況で、本薬 10 mg の投与が臨床試験でみられたよりも高頻度にみられる可能性も想定され、仮に本薬が承認された場合には、製造販売後調査等における本薬 10 mg 投与に関する情報の収集は必須と考える。本薬の開始用量としての 10 mg 投与の設定の必要性も含めた用法・用量の妥当性、本薬 10 mg 製剤を臨床現場に提供する必要性、並びに本薬の 10 mg 投与の必要性を考慮すべき患者に関する添付文書上の注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 1 日 1 回投与の妥当性について

本薬を、1 日 1 回投与とすることの妥当性について、申請者は以下のように説明した。Ⅰ度・

Ⅱ度本態性高血圧症患者を対象とした CCT-005 試験において、本薬を 1 日 1 回投与したときの坐位 DBP の変化量からみた降圧効果は、C.C. の 1 日 1 回投与に対して有意に優れることが確認された。また、同試験において本薬の効果の持続性について ABPM を用いて検討した結果、本薬 20～40 mg の 1 日 1 回投与により、DBP 及び SBP の 24 時間、昼間（覚醒時）及び夜間（睡眠時）平均値並びに早朝 SBP はいずれも投与前から有意に下降し、下降量は C.C. 8～12 mg に比して有意に大きかった。トラフ/ピーク比は DBP で■、SBP で■であり、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）で示されている 0.5 を上回り、C.C.（それぞれ■及び■）に比しても大きかった。以上の成績より、本薬は 1 日 1 回投与により C.C. を上回る 24 時間持続した降圧効果を示すことから、用法を「1 日 1 回投与」とした。

機構は、以下のように考える。本薬の 1 日 1 回投与と複数回投与の有効性及び安全性を直接比較した国内臨床試験成績はないものの、1 日 1 回投与により行われた CCT-005 試験において持続的な降圧効果が得られると考えられたこと、安全性においても特段の問題点が認められないことから、本薬を 1 日 1 回とすることは適当である。

(3) 安全性について

1) 腎機能障害患者への投与について

機構は、国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-005 試験、OCT-006 試験、OCT-003 試験及び OCT-002 試験）について、eGFR により観察期の腎機能障害の程度を分類した各集団における、本薬の安全性（特に腎機能関連の有害事象、血清カリウム上昇、低血圧関連の有害事象の発現状況等）を説明した上で、腎機能障害の程度に応じた本薬の開始用量の調節、及び増量の際の注意喚起等を設ける必要性について検討するように求めた。

申請者は、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（OCT-002 試験）の安全性の成績について、以下のように説明した。本試験は、降圧目標値を規定した任意漸増法（本剤 10 mg から投与を開始し 20 mg、40 mg へ増量）により実施したが、重度（eGFR：30 mL/min/1.73 m²未満）及び中等度（eGFR：30 以上 60 mL/min/1.73 m²未満）腎障害患者の最終用量別の割合は、40 mg が 57.9%（11/19 例）及び 77.3%（17/22 例）、20 mg が 15.8%（3/19 例）及び 13.6%（3/22 例）、10 mg が 26.3%（5/19 例）及び 9.1%（2/22 例）であった。忍容性に問題がみられ 20 mg から 10 mg へ減量した被験者はみられず、40 mg から 20 mg へ減量した被験者も、中等度腎障害患者の 9.1%（2/22 例）と少なかった。腎障害の程度別の有害事象発現割合は、重度腎障害患者で 52.6%（10/19 例）及び中等度腎障害患者で 72.7%（16/22 例）であった。ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる有害事象では、低血圧関連事象が重度腎障害患者及び中等度腎機能障害患者で 5.3%（1/19 例）及び 4.5%（1/22 例）、腎機能関連事象が 15.8%（3/19 例）及び 4.5%（1/22 例）、高カリウム関連事象が 21.1%（4/19 例）及び 4.5%（1/22 例）、血管浮腫関連事象が 0%（0/19 例）及び 4.5%（1/22 例）との結果であり、重度腎機能障害患者において、中等度腎機能障害患者と比較して腎機能関連事象及び高カリウム関連事象がやや多くみられた。

また、申請者は、国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-005 試験、OCT-006 試験、OCT-003 試験及び OCT-002 試験）の成績を、eGFR 別に層別し比較検討して、重度腎機能障害（eGFR：29.9 mL/min/1.73 m²以下）から腎機能正常患者（eGFR：90 mL/min/1.73 m²以上）における本

薬の有効性及び安全性を、以下のように説明した。重度腎機能障害の中でも、特に腎機能が低下している重篤な腎障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m²未満）については、本薬の投与経験が4例と少なく、十分な評価は困難であった。重度腎機能障害から腎機能正常患者において、本薬の降圧効果に差異は認められなかった。また、中等度腎機能障害から腎機能正常患者において、本薬20 mgを開始用量としたときも腎機能の程度に応じて有害事象の発現頻度が変わることはなく、開始用量10 mgに比して発現頻度が増加することもなかった（CCT-001試験）。また、本薬20 mgから40 mgへ増量したときも、腎機能の程度に応じて有害事象の発現頻度が増加することはなかった（CCT-005試験）。

CCT-001試験、CCT-005試験、OCT-006試験、OCT-003試験及びOCT-002試験の5試験の成績を併合した、eGFR別の有害事象の発現頻度、低血圧関連事象の発現頻度、sCr上昇例の頻度、高カリウム関連事象の発現頻度、血清カリウム上昇例の頻度を表18に示す。なお、上記5試験は、試験毎に対象集団、投与量、投与方法及び投与期間、併用薬の使用状況等に違いがあることから、成績の解釈には限界があると考ええる。

表18：国内臨床試験で認められた有害事象の併合解析

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	有害事象	低血圧 関連事象	腎機能 関連事象	sCr 上昇	高カリウム 関連事象	血清カリウム 上昇
本薬群	29.9 以下	10/19 (52.6)	1/19 (5.3)	3/19 (15.8)	2/19 (10.5)	4/19 (21.1)	4/18 (22.2)
	30.0～59.9	101/149 (67.8)	7/149 (4.7)	6/149 (4.0)	2/148 (1.4)	2/149 (1.3)	2/148 (1.4)
	60.0～89.9	510/791 (64.5)	46/791 (5.8)	17/791 (2.1)	19/790 (2.4)	8/791 (1.0)	5/787 (0.6)
	90.0 以上	139/204 (68.1)	14/204 (6.9)	1/204 (0.5)	9/204 (4.4)	1/204 (0.5)	2/204 (1.0)
C.C.群	29.9	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
	30.0～59.9	25/48 (52.1)	2/48 (4.2)	0/48 (0)	0/48 (0)	0/48 (0)	1/46 (0)
	60.0～89.9	132/275 (48.0)	7/275 (2.5)	1/275 (0.4)	1/275 (0.4)	1/275 (0.4)	1/274 (0.4)
	90.0 以上	36/68 (52.9)	4/68 (5.9)	0/68 (0)	1/68 (1.5)	0/68 (0)	0/68 (0)
プラセボ群	29.9 以下	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
	30.0～59.9	6/9 (66.7)	1/9 (11.1)	0/9 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)
	60.0～89.9	20/57 (35.1)	0/57 (0)	0/57 (0)	0/56 (0)	0/57 (0)	0/55 (0)
	90.0 以上	5/16 (31.3)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)

数値：例数 (%)

本薬群での低血圧関連事象の発現頻度が腎機能の程度に応じて増加する傾向はみられなかった。本薬群での腎機能関連事象の発現頻度は重度腎機能障害で15.8% (3/19例)と高く、このうち2例は重篤な腎機能障害患者（eGFRが15 mL/min/1.73 m²未満）であった。sCr上昇例の頻度は、重度腎機能障害で高かったが、上昇が認められたのはいずれも重篤な腎機能障害患者であった。また、本薬での高カリウム関連事象及び血清カリウム上昇例の頻度の発現頻度は、重度腎機能障害で21.1% (4/19例)及び22.2% (4/18例)と高く、いずれもそのうちの1例は重篤な腎機能障害患者であった。以上のとおり、重度腎機能障害患者では腎機能関連事象、高カリウム関連事象がやや多くみられたが、その多くは重篤な腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m²未満）でみられたものであった。

以上より、本薬の有効性及び安全性が腎機能の程度に応じて変わることはないと考えられたことから、重度から軽度腎機能障害患者に対して開始用量の調節、及び増量の際の注意喚起等を設ける必要性は低いと考えた。なお、重篤な腎機能障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m²未

満) については、本薬の投与経験が少なく十分な評価が困難であったこと、また一般に ARB では腎障害患者において腎機能を悪化させるおそれがあるとされていることなどから、添付文書(案)における「慎重投与」の項の記載を「重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満の患者での使用経験は少ないので、このような患者に対しては、低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うなど慎重に投与すること。〕」と変更し、開始用量及び増量の際の新たな注意喚起を記載することとした。

機構は以下のように考える。国内臨床試験の成績より、eGFR が 15 mL/min/1.73 m²未満の重篤な腎機能障害患者については、本薬の投与経験が 4 例と少なかったことから、これらの患者における本薬の安全性は現時点では不明である。また、eGFR が 29.9 mL/min/1.73 m²以下の重度の腎機能障害患者も 19 例と少数であることから、これらの患者における本薬の安全性に関する情報は限られており、これらの試験結果から腎機能障害患者への投与の安全性を評価するには限界があると考え。国内臨床試験成績からは、極めて少数例の検討であるため、腎機能障害を有する高血圧症患者において、本薬投与が高カリウム血症の助長や、腎機能の更なる悪化を招く可能性は否定できず、リスクの増加について明確な判断はできないと考える。現時点では、重篤な腎機能障害のある患者については、慎重投与の対象とし、低用量からの投与開始を考慮する旨を添付文書において注意喚起した上で、腎機能障害患者を含めて臨床現場に本薬を提供することが適切と考えるが、腎機能障害患者に対する本薬投与については、投与経験が乏しく、情報が少ないことから、製造販売後の調査において、sCr や CrCL、糖尿病性腎症の合併等、具体的な腎機能指標別の使用状況や副作用発現状況が確認できるような計画のもと、情報収集する必要があると考える。

また、機構は、「慎重投与」の項として、「重篤な腎障害のある患者」と共に、「両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者」を添付文書(案)に記載した上で、「重要な基本的注意」の項において「腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること」と記載し、更に重大な副作用として、腎不全を添付文書(案)に記載するとの申請者の対応は適切と考える。申請者の提示する腎機能障害患者に対する注意喚起の内容は概ね妥当と考えるが、腎機能障害患者における本薬の投与の規定、減量の必要性、添付文書の記載の具体的な内容の詳細、及び製造販売後に情報収集が必要な内容の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者における本薬投与時の安全性について、以下のように説明した。外国人の軽度(Child-Pugh 分類: 5~6)及び中等度(Child-Pugh 分類: 7~8)の肝機能障害患者に本薬のプロドラッグ体 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき(TAK-491_102 試験)、本薬の AUC は健康成人と比べて軽度肝機能障害患者では約 28%、中等度肝機能障害患者では約 64%高く(反復投与 5 日目)、中等度肝機能障害患者では本薬の AUC 及び C_{max}が増加する傾向がみられた。肝機能障害が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、CCT-001 試験、CCT-005 試験及び OCT-006 試験(安全性のみ検討)の肝機能障害(合併症)の有無別

での層別成績から検討した。本薬の降圧効果は肝機能障害の有無にかかわらず同程度であり、有害事象の発現頻度と肝機能障害に関連もみられなかった。また、本薬 20 mg を開始用量としたときも、肝機能障害の有無によって有害事象の発現状況に差はみられなかった。さらに、本薬の投与量に及ぼす肝機能障害の影響を、OCT-006 試験における投与パターンの肝機能障害（合併症）の有無別での層別成績から検討した。肝機能障害患者でも肝機能障害を合併しない患者と同様に最終用量が 10 mg であった被験者は少なく、約 80～90%の被験者で 20 mg 以上が投与された。また、増量により忍容性に問題が認められ減量した被験者は少なく、40 mg までの忍容性に問題はなかった。以上の成績から、肝機能障害患者に対して、肝機能障害を合併しない患者と同じ用量による治療が可能と考えた。しかしながら、肝機能障害患者では本薬の曝露量が増加する傾向がみられたこと、高度肝機能障害患者での使用経験はないことから、慎重に投与することが望ましいため、用法・用量を「症状により適宜増減する」とするとともに、「慎重投与」の項に「肝機能障害のある患者」を記載し、注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の成績からは、肝機能障害患者において、本薬の安全性上の特段の懸念は示されておらず、現時点では肝機能患者での本薬の曝露量の増加を考慮して、肝機能障害患者を慎重投与の対象として注意喚起することが適切である。しかしながら、臨床試験における肝機能障害患者への本薬の投与に関する情報は限られており、製造販売後の情報収集が不可欠である。肝機能障害患者における添付文書上の注意喚起の詳細、及び製造販売後の情報収集の内容については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 他の降圧薬との併用時の安全性について

機構は、本薬と他の降圧薬との併用時における、本薬の投与量に関する規定の必要性、本薬との併用が望ましくない種類の降圧薬の有無、及び併用時の安全性に関する注意喚起の十分性について、国内外の臨床試験成績を踏まえて説明するように求めた。特に利尿薬との併用に関しては、OCT-006 試験における有害事象の発現状況（利尿薬併用群における低血圧関連の有害事象の発現率が、単独群や CCB 併用群よりも高かったこと等）を踏まえて、本薬の投与を低用量から開始する必要はないか検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。JSH2009 では、ARB との併用を推奨する降圧薬として CCB 及び利尿薬を、また、積極的に推奨されていないが、ARB と併用される可能性がある降圧薬として ACE 阻害薬及び β 遮断薬を挙げている。本薬と CCB 又は利尿薬との併用投与時の有効性及び安全性は、OCT-006 試験において検討した。本試験では、治療期 8 週以降は本薬 40 mg に増量後、降圧目標に達しない場合は併用薬を増量又は新たな降圧薬を 1 剤追加できることとされていたが、無作為化を行わなかったこと及び投与方法を任意漸増法としたこと等から、投与群間の比較には限界があると考えられる。本試験における有効性については、利尿薬併用群では単独群に比して、血圧下降量が大きかった。安全性について、有害事象全般、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度では単独群と CCB 併用群及び利尿薬併用群で大きな差はなかった。ARB の薬理作用に基づくと考えられる重大な副作用として、過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」、「高カリウム血症」、「血管浮腫」が報告されていることから、低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象に注目して評価した。低血圧関連事象の発現頻度は、単独群 11.4%（28/246 例）、CCB 併用群 5.0%（3/60 例）及び利尿薬併用群 17.9%（10/56 例）であった。利

利尿薬併用群でみられた低血圧関連事象は、程度はいずれも軽度であった。利尿薬併用群の浮動性めまい3例及び血圧低下3例では治験薬が減量されたが、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられず、転帰はいずれも無治療で回復であった。また、利尿薬併用群で「失神寸前の状態」が1例みられたが、程度は軽度であった。腎機能関連事象の発現頻度は、単独群 1.2% (3/246 例)、CCB 併用群 1.7% (1/60 例) 及び利尿薬併用群 7.1% (4/56 例) であった。利尿薬併用群でみられた腎機能関連事象のうち、腎機能障害 1 例は程度が中等度で、治験薬の投与が中止されたが、その後無治療で軽快した。その他の有害事象はいずれも軽度であり、治験薬が減量されることもなく、無治療で回復した。sCr 上昇例の頻度は、単独群 3.7% (9/246 例)、CCB 併用群 8.3% (5/60 例)、利尿薬併用群 14.3% (8/56 例) であった。高カリウム関連事象の発現頻度は、単独群で 1.2% (3/246 例) であり、CCB 併用群及び利尿薬併用群ではみられなかった。また血清カリウム上昇例（治験薬投与後、5.5 mEq/dL 以上を示した被験者）の頻度は、単独群及び利尿薬併用群でそれぞれ 0.8% (2/244 例) 及び 1.8% (1/56 例) であり、CCB 併用群ではみられなかった。血管浮腫関連事象の発現頻度は、単独群で 0.8% (2/246 例) であり、CCB 併用群及び利尿薬併用群ではみられなかった。

以上のように、利尿薬との併用投与においては、低血圧関連事象、腎機能関連事象及び sCr 上昇例が単独投与時に比してやや多くみられたが、重篤な有害事象や過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」及び「急性腎不全」はみられなかった。また、単独投与時に比して血圧下降量が大きく、低血圧関連事象及び腎機能関連事象の発現頻度がやや高かったが、発現した事象に臨床的に問題となるものはなく、低血圧関連事象及び腎機能関連事象が重大なリスクとなる可能性は低いと考えられた。したがって、本薬と CCB 又は利尿薬との併用時の安全性に関して特別な注意喚起を設ける必要性は低いと考えた。しかしながら、本薬と利尿薬との併用については、OCT-006 試験で本薬 10 mg を開始用量としたことから、本薬 20 mg を開始用量としたときの安全性が評価できなかったこと、さらに一般に利尿薬投与中は循環血漿量の減少等によりレニン活性が亢進し、ARB 投与により急激に血圧が低下することがあることから、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項を変更し、「本剤の投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。（中略）ウ. 利尿降圧剤投与中の患者」として、低用量から投与を開始する旨新たに注意喚起を記載することとした。

ARB と ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用療法は、JSH2009 で積極的に推奨されている組合せではなく、臨床現場で本薬とこれらの降圧薬が併用される頻度は低いと考えられたことから、併用時の薬物動態、有効性及び安全性を検討する臨床試験は行わなかった。したがって、本薬の薬物間相互作用を検討した臨床薬理試験成績及び既存の ARB の臨床成績から、本薬と ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用により薬物間相互作用が生じる可能性を検討した。薬物動態の観点からは本薬と β 遮断薬又は ACE 阻害薬との併用により臨床的に問題となる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。既存の全ての ARB の添付文書において、ACE 阻害薬及び β 遮断薬との薬物間相互作用、及び併用投与時の注意喚起がなされているわけではない。実際、C.C. の高血圧症患者を対象とした使用成績調査においても、ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用投与により副作用の発現頻度が増加することは報告されていない。また、ARB の薬理作用の観点からも、本薬と ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用により臨床的に問題となる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。以上より、本薬と ACE 阻害薬又は β 遮断薬

との併用により臨床的に問題となる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられることから、添付文書で本薬の投与量に関する規定及び併用時の安全性に関する注意喚起を施すことなく、ACE 阻害薬又は β 遮断薬と併用することは可能と考えた。なお、ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用時の注意喚起の必要性については、製造販売後に実施する使用成績調査の層別集計より再度検討する予定である。

機構は、以下のように考える。OCT-006 試験は本薬単独投与時と他の降圧薬の併用時の比較を目的とした試験ではなかったため、投与群間の比較には限界があり、その解釈には注意を要するものの、利尿薬との併用投与においては、単独投与時に比して血圧下降量が大きく、低血圧関連事象及び腎機能関連事象の発現頻度がやや高かったことから、本薬と利尿薬との併用時における低血圧関連事象及び腎機能関連事象の発現リスクには、十分注意する必要があると、添付文書において十分な注意喚起を行う必要があると共に、製造販売後の情報収集が不可欠である。添付文書については、現在申請者が提案しているように、「重要な基本的注意」において、利尿薬投与中の患者では、低用量からの投与開始も可能とし、慎重に投与するような注意喚起の記載を行うことが適切と考えるが、利尿薬との併用時における添付文書上の具体的な記載内容、及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

CCB との併用については、現時点では、特別な注意喚起を設ける必要性は低いと考えるが、現在までに得られている CCB との併用時の情報は少数例に限られているため、製造販売後に引き続き安全性に関する情報収集を行うことが適切と考える。

また、ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用については、薬物間相互作用は示唆されておらず、高血圧症の治療に際して特に推奨される併用の組合せではないものの、臨床現場においては併用される可能性も否定できず、また、特に ACE 阻害薬との併用時には、その薬理作用から高カリウム血症の発現リスク等の懸念が否定できないため、製造販売後には ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用時の安全性に関する情報収集を行い、その結果により注意喚起の必要性等について再度検討することが適切と考える。これらの CCB、ACE 阻害薬、 β 遮断薬等との併用に関する添付文書上の記載の必要性、及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

4) 高齢者への本薬の投与について

申請者は、高齢者への投与について、以下のように説明した。外国人健康成人を対象に、本薬 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果 (01-05-TL-536-008 試験)、高齢者 (65~85 歳) と非高齢者 (18~45 歳) で本薬の AUC 及び C_{max} に年齢による違いはなかった (「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 1) 年齢、性別及び人種の影響の検討」の項参照)。

本薬の安全性に及ぼす年齢の影響については、CCT-001 試験、CCT-005 試験及び OCT-006 試験の年齢別での層別成績から検討した。いずれの試験においても、本薬投与時の有害事象の発現頻度は年齢別 (64 歳以下、65 歳以上、65 歳以上 74 歳以下) で大きな差はなく、高齢になるほど発現頻度が増加する傾向はみられなかった。75 歳以上の高齢者は少なかったものの、特に多くみられた有害事象はなく、本薬投与時の有害事象の発現頻度と年齢との間に明らかな関係はみられなかった。また、本薬 20 mg を開始用量としたときも、年齢に応じて有害事象の

発現頻度が増加する傾向はみられず、75 歳以上の高齢者での安全性においても、非高齢者との間に大きな差はなかった。

さらに、本薬の投与量に及ぼす年齢の影響を、OCT-006 試験における投与パターンの年齢別での層別成績から検討した。高齢者では非高齢者と同様に最終用量が 10 mg であった被験者は少なく、約 85～90%の被験者で 20 mg 以上が投与された。また、65 歳以上の高齢者のうち、増量により忍容性に問題が認められ減量した被験者は 1/92 例（1.1%）のみで、40 mg までの忍容性に問題はなかった。

以上の成績より、高齢患者では、加齢に伴い本薬の曝露量が増加することはなく、安全性においても懸念すべき問題はなかったことから、非高齢患者と同じ用量による治療が可能と考えた。しかしながら、一般に高齢患者では生理的機能が低下しており、降圧治療では過度の降圧は好ましくないとされていることから慎重に投与することが望ましいため、用法・用量を「年齢、症状により適宜増減する」とするとともに、使用上の注意の「慎重投与」の項に「高齢者」、「高齢者への投与」の項に「高齢では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」を記載し、注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。臨床試験においては、限られた条件下でのごく少数例での検討であり、特に 75 歳以上の高齢者における本薬の投与経験は限られているため、75 歳以上の高齢者を含む高齢者での本薬投与時の安全性が非高齢者と同程度であるとは必ずしも明確には判断できないと考える。現時点では、一般的に高齢者では過度の降圧は好ましくないとされていることを踏まえて、慎重に投与する旨を注意喚起するという申請者の主張は妥当であると考えるが、75 歳以上も含めた高齢者への本薬投与による有害事象の発現状況については、製造販売後に十分な情報収集を行う必要があると考える。

5) 高カリウム血症について

申請者は、本薬投与時の高カリウム関連事象の発現状況について、以下のように説明した。レニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤では、アルドステロンの分泌を抑制することによって血清カリウム値を上昇させることが報告されているが、本薬の高カリウム関連事象として、安全性評価に用いた高血圧症患者を対象とした CCT-001 試験、CCT-005 試験、OCT-006 試験、OCT-003 試験、OCT-002 試験及び CPH-005 試験における、「血中カリウム増加」及び「高カリウム血症」について検討した。Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者を対象とした試験のうち、CCT-001 試験では、高カリウム関連事象の発現頻度は、本薬 20 mg 群 2.4%（2/85 例）、40 mg 群 1.2%（1/82 例）及び 80 mg 群 2.4%（2/84 例）であり、本薬 5 mg 群、10 mg 群、C.C.群及びプラセボ群ではみられなかった。CCT-005 試験における高カリウム関連事象の発現頻度は、治療期終了時及び治療期 8 週（増量前）ともに本薬群が 0.3%（1/313 例）、C.C.群が 0.3%（1/309 例）であった。OCT-006 試験における高カリウム関連事象の発現頻度は、全体で 0.8%（3/362 例）であり、投与群別では CCB 併用群及び利尿薬併用群でみられず、単独群で 1.2%（3/246 例）であった。発現時期別（投与 1～56 日、57～112 日、113～168 日、169～224 日、225～280 日、281～336 日、337 日以降）の発現頻度は、投与 1～56 日が 0.6%（2/362 例）、57～112 日が 0.3%（1/362 例）であった。これらの 3 試験における高カリウム関連事象の程度はいずれも軽度で、無治療で回復し、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。

Ⅲ度高血圧症患者を対象とした OCT-003 試験における高カリウム関連事象の発現頻度は 4.0% (1/25 例) であり、当該症例の程度は軽度であり、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験のうち、OCT-002 試験における高カリウム関連事象の発現頻度は、重度腎機能障害患者 21.1% (4/19 例) 及び中等度腎機能障害患者 4.5% (1/22 例) であり、重度腎機能障害患者でやや高かった。高カリウム関連事象の程度は、中等度腎障害患者 1 例にみられた血中カリウム増加が高度であったが、その他はいずれも軽度であった。血中カリウム増加の程度が高度と判定された中等度腎機能障害患者は、投与前から血清カリウム値が 5.2 mEq/L と基準値を逸脱しており、治験薬投与後に血清カリウム値が 6.2 mEq/L (院内検査) となり、処置として本薬が 40 mg から 20 mg に減量され、ポリスチレンスルホン酸カルシウム投与により投与前値付近にまで軽快した。重度腎機能障害患者の血中カリウム増加 1 例で治療薬が投与され回復したが、その他は無治療で回復した。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。CPH-005 試験では、高カリウム関連事象はみられなかった。

以上より、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者において、高カリウム関連事象が本薬の重大なリスクとなる可能性は低いと考えられた。Ⅲ度高血圧症患者及び腎機能障害を伴う高血圧症患者では、重度腎機能障害患者で高カリウム関連事象及び血清カリウム上昇例の発現頻度がやや高かったが、発現した事象はほとんどが軽度であり、Ⅲ度高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者においても高カリウム関連事象が本薬の重大なリスクとなる可能性は低いと考えられた。しかしながら、一般に腎障害患者ではカリウム排泄能が低下していること、重篤な腎機能障害患者については本薬の投与経験が 4 例と少なく十分な評価が困難であったことから、腎障害を伴う高血圧症患者に本薬を投与する際には、血清カリウム値に注意することが必要と考えられ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に「腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること」を記載し、注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序より、本薬投与時の高カリウム血症の発現については、十分な注意が必要である。特に、腎機能障害を有する患者では、カリウム排泄能の低下を伴うために、本薬投与時の高カリウム血症の発現リスクが高まる可能性があるが、臨床試験成績からもそのような傾向が示されており、腎機能障害患者における高カリウム血症のリスクについては、添付文書上で十分な注意喚起を行う必要がある。また、高カリウム血症の副作用が既に知られている薬剤との併用についても注意が必要と考えられる。ARB 共通の使用上の注意に準じて、高カリウム血症患者を慎重投与とし、「重要な基本的注意」の項において、高カリウム血症患者及び腎機能障害患者等の血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意するよう記載している添付文書（案）は妥当なものとする。さらに、臨床試験は腎機能障害の程度や併用薬等について限られた条件下で行われているため、製造販売後においても、高カリウム血症の発現状況について更に情報収集する必要があると考える。高カリウム血症についての添付文書上の記載の詳細及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 製造販売後の調査等について

機構は、本薬の製造販売後の安全性監視計画及び安全性の課題に対する行動計画について、それぞれ医薬品安全性監視の計画（薬食審査発第 0916001 号、薬食安発第 0916001 号、平成 17 年 9 月 16 日付、以下、「ICH E2E ガイドライン」）に沿って具体的に検討した上で計画（案）を提出するように求めた。また、計画（案）の作成にあたり、海外における本薬のプロドラッグ体の安全性情報を本薬の安全性監視において適切に利用する方策を検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）（案）は、ICH E2E ガイドライン等を参考に、これまでに得られている本薬の安全性情報のほか、ARB の薬理作用から考えられる重要なリスク、及び海外における本薬のプロドラッグ体の安全性情報において重要な懸念がないか等も踏まえて作成した。

本薬の臨床試験で確認されており、薬理作用の観点からも考えられる腎機能障害、低血圧関連事象、高カリウム血症を、安全性検討事項における重要な特定されたリスク、また、臨床試験では認められていないものの非臨床試験や薬理作用から考えられる妊娠中及び授乳中の薬物曝露を重要な潜在的リスク、臨床現場での使用頻度が高く安全性の検討が必要と考えられた長期投与、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者を重要な不足情報とした。また、製造販売後においては、前述のとおり RMP（案）で設定した安全性検討事項に関して、重点的に安全性監視を行うとともに、他の事象についても、通常的安全性監視計画に基づき、適切に安全性情報を収集及び評価し、必要に応じて安全対策を行っていくこととした。

追加の安全性監視計画として、以下の特定使用成績調査を実施する予定とした。本剤は降圧薬であるため、長期に使用される可能性が高いと考えられる。治験で実施した長期投与試験の症例は 362 例に限られていることから、長期使用での安全性及び有効性を検討するため、観察期間を 12 ヶ月間とした予定症例数 3,000 例の「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施する。3,000 例を集積することにより、0.1%の頻度で発現する副作用を 95%以上の確率で検出することが可能である。重要な特定されたリスクである腎機能障害及び高カリウム血症に関して、sCr、BUN 及びカリウムの検査値を収集する。また、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者について部分集団解析を行う。プロプレス錠の使用成績調査の分析によると、高齢者、腎機能障害または肝機能障害を有するものの割合は、それぞれ 53.2% (2,210/4,152 例)、10.6% (441/4,148 例)、9.5% (392/4,148 例) であり、3,000 例収集することで、高齢者は約 1,500 例、腎機能障害または肝機能障害を有する患者は各約 300 例の収集が見込めると判断した。海外における本薬のプロドラッグ体の安全性情報については、個別症例評価に加えて、PSUR において本薬の計画（案）で挙げたリスクに関連する事象を確認し、その情報を踏まえた上で、本薬の安全性定期報告等の集積検討時の評価を行う。その他の緊急を要する情報については速やかに情報を入手できる体制を整える。

機構は、以下のように考える。本薬長期投与時の低血圧関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象（BUN 上昇、sCr 上昇等）及び高カリウム血症の発現状況、本薬と他の降圧薬（特に利尿薬）との併用時の低血圧関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象及び高カリウム血症の発現状況、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における本薬長期投与時の安全性、並びに 10 mg 投与に関する状況については、製造販売後に適切に情報収集を行う必要があると考える。申請者の示した使用成績調査の実施計画案は概ね妥当と考えるが、使用成績調査の詳細等につい

ては、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、高血圧症患者における本薬の降圧効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本薬の検証試験（CCT-005 試験）において、本薬 20～40 mg の C.C.の通常用量（8 mg）から最大用量（12 mg）に対する統計学的な有意差が検証され、安全性においても C.C.と同程度であることが確認されたことから、本薬は C.C.を上回る降圧効果が期待されるものと考えられ、新たな高血圧症治療の第一選択薬の一つとして本薬が臨床現場に提供されることは有益であると考え。また、安全性については、特に利尿薬等の他の降圧薬併用時の過度の血圧低下や腎機能関連の有害事象の発現リスク、腎機能障害患者における腎機能悪化のリスク、高齢者での投与等には十分留意する必要がある、これらの点及び本薬の長期投与時の安全性については製造販売後に十分な情報収集を行う必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名] アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg
[一 般 名] アジルサルタン
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 本薬の臨床的位置付けについて

本薬は、新たな高血圧症治療の第一選択薬の一つとして臨床現場に提供する意義はあるという機構の判断は、専門委員に支持された。また、C.C.と比較した本薬の降圧効果を踏まえると、比較的強い降圧効果を期待する高血圧症患者が本薬の適応になり、全てをこの薬剤でカバーしようとするれば 20 及び 40 mg のみでは不足であるとの意見、高血圧症治療の目標は、いかに強力に降圧するかから、安全に降圧し、Quality of Life (QOL) を保ち、生命予後を延長するかに移行しており、軽症患者には緩やかな降圧効果を示す薬物を選択し、重症患者には強力な降圧作用を持つ薬が選択されるべきとの意見等が出された。本薬が高血圧症治療の第一選択薬の一つとして臨床現場に提供されることを踏まえると、より緩やかな降圧効果が期待される用量の投与が望ましい患者もいると考えられること、また、一般的に、目的とする降圧効果が得られるのであれば、副作用回避の観点からできるだけ必要最少用量で薬剤の投与を行うべきであり、C.C. 2～8 mg の投与が適切と考えられるような患者では本薬の 20 mg よりも少量からの投与開始や C.C.等の本薬以外の薬剤の投与を考慮すべきとの機構の判断に賛同するとのことで専門委員の意見は一致した。

2. 本薬の有効性及び用法・用量について

(1) 開始用量及び通常用量について

用量設定試験 (CCT-001 試験) において本薬 5～80 mg のいずれの用量群においても血圧の変化量にプラセボ群との有意差が認められ、C.C.群 (8→12 mg) との比較では、本薬 5 及び 10 mg 群では C.C.群と同程度、20、40 及び 80 mg 群では C.C.群よりも大きな降圧効果を示したこと、検証試験 (CCT-005 試験) の治療期終了時 (16 週、LOCF) において、本薬 20～40 mg の降圧効果は C.C. 8～12 mg の降圧効果より統計学的に有意に高く、治療期 8 週時 (増量前、LOCF) においても、本薬 20 mg の降圧効果は C.C. 8 mg の降圧効果より有意に高かったこと、及び安全性について、本薬 20 及び 40mg を臨床現場に提供する上で問題となるような成績は得られていないことから、一般的な高血圧症患者においては、本薬 20 mg から投与を開始し、同用量をそのまま維持用量とすること

は可能と考えるとの機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、一般的な高血圧症患者においては本薬 20 mg から投与を開始し、そのまま維持用量とすることは妥当との意見、一部の患者では 10 mg を開始用量とすることが適切である可能性があるが、10 mg が維持用量となる患者は少ないと考えられるとの意見が出された。一方、CCT-001 試験の結果を踏まえると、本薬 5～10 mg でも降圧効果が期待できるとの意見、長期投与試験（OCT-006 試験）で 10 mg に留まった症例の割合が 10%程度と少なかったと申請者は主張しているが、2 週間毎に降圧効果及び安全性を確認し増量した結果であり、本薬 5～10 mg の降圧効果は 4 週以後も増加していた結果を踏まえると、実際にはより多くの症例が 10 mg で十分な効果が得られると考えられるとの意見、高血圧症治療において早急な降圧が求められる状況は限られており、通常は少量から開始し、緩徐に降圧すべきであるとの意見等が出され、開始用量は 10 mg にすべきとの意見が出された。機構は、本薬を 20 mg より低用量から投与することが必要と考えられる場合は C.C.等既存の ARB で対応可能であることを踏まえると、本薬の主な投与対象は十分な降圧効果を期待して本薬 20 mg からの開始が妥当と医師が判断した患者や、C.C.等既存の ARB の通常用量では十分な効果が得られない患者であり、本薬の降圧効果を踏まえて本薬の適用を適切に判断するよう情報提供した上であれば、臨床現場に本薬を提供することは可能であると説明した。これに対し、高血圧症治療においては個々の患者の背景を踏まえ本薬及びそれ以外の降圧薬から適切な薬剤が選択され则认为との意見、C.C.等既存の ARB で十分血圧コントロールが可能であり本来本薬 20 mg の投与まで必要ないような患者に本薬が安易に投与されることがないように注意すべきであるとの意見、仮に機構の説明したような投与対象に関する情報提供を行ったとしても、「高血圧症」全般を効能・効果として承認するのであれば、10 mg 製剤も用意すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書に新たに「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を設け、「本剤の降圧効果を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、低用量からの開始も考慮すること（「臨床成績」の項参照）」と記載し、さらに「臨床成績」の記載を本薬 10～40 mg と C.C. 8～12 mg の降圧効果の位置関係が明確となるよう修正することが妥当と判断した。

(2) 最大用量について

CCT-005 試験は本薬 20 mg から 40 mg へ強制増量される試験デザインであったため、当該試験成績から本薬 20 mg と 40 mg の降圧効果の差を推定することは困難であるものの、並行群間比較のデザインで実施された CCT-001 試験では、本薬 5～40 mg で概ね用量依存的に降圧効果が増強し、本薬 40 mg では 20 mg を上回る降圧効果が得られることが示唆されたこと、及び OCT-006 試験の成績から 40 mg に増量したときの忍容性は良好と考えられたこと、本薬 40 mg 投与時の有害事象の発現状況は臨床的に許容可能なものと考えられたことから、本薬 40 mg を、本薬 20 mg 投与で効果不十分な患者における増量時の用量（最大投与量）として臨床現場に提供することは適切と考えるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 低用量（20 mg 未満）の投与について

ARB の投与に伴い腎機能の変化が生じ、急性腎不全等が発現する可能性が否定できないような患者、及び JSH2009 において少量からの降圧薬の使用が推奨されている高齢者及び腎機能障害患者等における本薬の投与開始時にはより慎重である必要があり、添付文書上で適切に注意喚起すると共に、本薬の低用量からの投与開始の必要性についても考慮する必要があるとの機構の判断、並

びに本薬の臨床試験成績を踏まえると、現時点では、特定の集団に一律に適用される開始用量として本薬 10 mg を「用法・用量」として設定するよりも、本薬の通常用量は 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減する規定を設けることにより、より低用量からの投与の開始を選択可能とすることが適切と考えるとの機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、様々な理由により本薬 20 mg 未満からの投与が望ましい場合もあるが、10 mg 投与開始の規定を設けるより、通常用量を 20 mg として症状に応じて適宜増減の規定とする方が医師の裁量を重んじることになり、適切と考えるとの意見、限定された症例で開始時に 10 mg を使用することに異論はないが、10 mg のまま維持される症例は少ないと予想されるとの意見、本薬 20 mg より低用量が必要と考えられるような患者では他の降圧薬等が選択される可能性もあることを踏まえると 10 mg という用量が必須とは思えない等の意見が出された。一方、上記 (1) で述べたように全ての患者で 10 mg からの投与を考慮すべきであり、当然高齢者及び腎機能障害患者の開始用量も 10 mg とすべきとの意見、また、それに伴い 20 mg より低い含量の製剤も必要であるとの意見が出された。

上記 (1) 及び以上の議論を踏まえ、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」において本剤の降圧効果を考慮し、適用の可否を判断するとともに低用量からの投与についても考慮するよう注意喚起することに加え、JSH2009 において少量からの降圧薬の使用が推奨されている高齢者においても少量からの開始を考慮する旨注意喚起する必要があると判断した。さらに 10 mg 製剤の開発を可能な限り早急に行うよう求めたところ、申請者は、10 mg 製剤の臨床現場への提供の可否については、市販後に実施する特定使用成績調査において 10 mg の使用頻度について情報収集し、当該調査結果及び臨床現場からの 10 mg 製剤に対するニーズを十分勘案した上で決定したいと考えるが、10 mg 製剤が必要となった場合は速やかに剤形追加申請ができるよう、予め準備すると回答した。

機構は、既承認の ARB が複数存在すること、20 mg 製剤は半錠投与が可能な製剤であることから、本剤適用の可否及び低用量からの投与について十分に注意喚起された上であれば、現時点で 10 mg 製剤がないことが本剤の承認の可否に関わる問題とまでは考えないが、10 mg 製剤がないことで、C.C. 4~8 mg で十分な降圧効果が得られるような患者に安易に本薬 20 mg が投与されることがないよう、申請者はその点を十分に医療現場に周知し、適正使用に努めるべきと考える。

3. 安全性について

(1) 腎機能障害患者への投与について

臨床試験の成績を踏まえると腎機能障害患者に一律に減量規定を設ける必要はないと考えるものの、特に eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験は少ないこと、本薬の薬理作用により腎機能障害患者において、高カリウム血症の助長や、腎機能の更なる悪化を招く可能性は否定できないことから、現時点では、重篤な腎機能障害のある患者については、慎重投与の対象とし、低用量からの投与開始を考慮する旨を添付文書において注意喚起した上で、腎機能障害患者を含めて臨床現場に本薬を提供することが適切であり、腎機能障害患者における安全性について検討できるよう、製造販売後の調査において、sCr や CrCL、糖尿病性腎症の合併等、具体的な腎機能指標別の使用状況や副作用発現状況が確認できるような計画のもと、情報収集する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、「慎重投与」の項に、「重篤な腎機能障害のある患者」と共に「両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者」を記載した上で、「重要な基本的注意」の項において「腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウ

ム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること」と記載し、更に「重大な副作用」として、「急性腎不全」を添付文書（案）に記載すると申請者の対応は適切と考えるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

（2）肝機能障害患者への投与について

臨床試験の成績からは、肝機能障害患者において本薬の安全性上の特段の懸念は示されていないものの、現時点では肝機能障害患者での本薬の曝露量の増加を考慮して、肝機能障害患者を「慎重投与」の対象として注意喚起することが適切であるとの機構の判断、及び臨床試験における肝機能障害患者への本薬の投与に関する情報は限られており、当該患者における安全性について製造販売後の情報収集が必要であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

（3）他の降圧薬との併用時の安全性について

長期投与試験（OCT-006 試験）における本薬単独投与時と他の降圧薬（CCB、利尿薬）の併用時の安全性の成績から、利尿薬との併用投与においては、低血圧関連事象及び腎機能関連事象の発現リスクに十分注意する必要があると、添付文書において十分な注意喚起を行った上で、製造販売後に情報収集する必要があるとした機構の判断、並びに CCB との併用については、現時点で特別な注意喚起を設ける必要性は低いと考えられるものの、製造販売後に引き続き安全性に関する情報収集を行うことが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。また、ACE 阻害薬又は β 遮断薬との併用については、薬物間相互作用は示唆されておらず、高血圧症の治療に際して特に推奨される併用の組合せではないものの、臨床現場においては併用される可能性も否定できず、特に ACE 阻害薬との併用時には、その薬理作用から高カリウム血症の発現リスク等の懸念が否定できないため、製造販売後には併用時の安全性に関する情報収集を行い、その結果により注意喚起の必要性等について再度検討することが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

（4）高カリウム血症について

本薬の作用機序より、高カリウム血症の発現については十分な注意が必要であり、特に、カリウム排泄能の低下に伴う高カリウム血症の発現リスクが高まる可能性がある腎機能障害患者については、添付文書上で十分な注意喚起を行う必要があること、高カリウム血症の副作用が既に知られている薬剤との併用についても注意が必要であること、並びに注意喚起の内容については、ARB 共通の使用上の注意に準じた記載としている本薬の添付文書（案）は妥当であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、臨床試験は腎機能障害の程度や併用薬等について限られた条件下で行われているため、製造販売後においても、高カリウム血症の発現状況について更に情報収集する必要があるとした機構の判断も、専門委員に支持された。なお、専門委員より、既に高カリウム血症である患者への投与は危険性を考慮して禁忌とすべきとの意見、高カリウム血症に係る注意喚起において頻回に血清カリウム値の検査を実施する旨記載することが望ましいとの意見が出されたが、機構は、高カリウム血症患者については、類薬と同様「重要な基本的注意」において治療上やむを得ないと判断される場合を除き使用は避けるよう記載されていること、本薬のみ類薬より厳重な注意喚起とすべき懸念は現時点で示されていないと説明し、専門委員の理解が得られた。

4. 製造販売後の調査等について

本薬長期投与時の低血圧関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象（BUN 上昇、sCr 上昇等）及び高カリウム血症の発現状況、本薬と他の降圧薬（特に利尿薬）との併用時の低血圧関連の有害事象や腎機能障害関連の有害事象の発現状況、腎機能障害患者や肝機能障害患者、高齢者における本薬長期投与時の安全性、並びに 10 mg 投与に関する状況については、製造販売後に適切に情報収集を行う必要があり、申請者の提示した製造販売後調査の計画は概ね妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、他の降圧薬との併用時の安全性について、特に抗アルドステロン薬や降圧利尿薬との併用時の情報は重要と考えるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画とするよう求め、申請者は、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。

機構は、使用成績調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	10	結晶性の粉末であり、	結晶又は結晶性の粉末であり、
12	18	雄性 Jcl-SD マウス	雄性 Jcl-ICR マウス
12	23	雄性 Jcl-SD マウス	雄性 Jcl-ICR マウス
15	11	4.2.2.2-6	4.2.2.4-6
22	34	本薬はラットにおいて	本薬はマウスにおいて
23	11	プロドラッグ体はラットにおいて	プロドラッグ体はマウスにおいて
27	15	灰白色便が認められた。	灰白色便及び摂食量の増加が認められた。
31	4	本邦の BE ガイドラインに則り、実測値に	実測値に
31	31	0.0524	0.0583
71	表 18	1/46 (0)	1/46 (2.2)

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年とすることが妥当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 高血圧症

〔用法・用量〕 通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。